

核酸适配体介导的多药耐药性肿瘤的治疗

张琳, 张慧, 叶茂*
(湖南大学生物学院, 长沙 41000)

摘要 化疗是目前肿瘤治疗最常见的方法。然而,肿瘤细胞的多药耐药 (multidrug resistance, MDR)常导致临床化疗失败及患者的死亡。因此,干预和逆转肿瘤多药耐药,提高化疗效果,对于肿瘤的治疗具有重要的意义。核酸适配体是一种短的单链寡核苷酸,通过折叠形成特定空间结构从而与靶标特异性结合。靶向肿瘤的核酸适配体可以选择性地将治疗性物质(抗癌药物, siRNA, miRNA)和药物载体递送至肿瘤中,对肿瘤进行靶向杀伤。利用核酸适配体靶向多药耐药性肿瘤,能够特异性干预甚至逆转肿瘤的多药耐药性。本文概述了核酸适配体介导的干预与逆转肿瘤多药耐药性的研究进展。

关键词 核酸适配体; 多药耐药; 肿瘤治疗; 化疗
中图分类号 R730.5

Treatment of Multi-drug Resistant Tumors Mediated by Nucleic Acid Aptamer

ZHANG Lin, ZHANG Hui, YE Mao*
(College of Biology, Hunan University, Changsha 41000, China)

Abstract Chemotherapy is the most common method of tumor therapy. However, multidrug resistance (MDR) is the main obstacle to the success of chemotherapy. Therefore, the strategy to overcome tumor MDR can improve the efficacy of chemotherapy and has become an important target for the treatment of tumors. Aptamers are short, single-stranded oligonucleotides and can form specific structures to bind to targets with high specificity. Aptamers that target MDR cancer-associated receptors can selectively deliver therapeutic cargo (anticancer drugs, siRNAs, miRNAs) and drug-carriers to the intratumoral compartment to kill tumor cells. By using aptamers to target multidrug resistance-related tumors, the multidrug resistance of tumors is intervened or reversed. The progress of nucleic acid adapter-mediated intervention and reversal of multi-drug resistance in tumors are summarized.

Key words aptamer; multidrug resistance (MDR); tumor therapy; chemotherapy

化疗是临床肿瘤治疗的常规方法。近年来,尽管化疗取得了重大进展,但其对一些类型的肿瘤的治疗效果仍然不佳。主要是由于常规化疗中非特异性药物递送引起的副作用^[1],以及肿瘤细胞内源性和后天性对药物的抗性^[2]。非特异性药物递送不仅使肿瘤的治疗效率降低,而且会对其他健康组织产生毒性。肿瘤的多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 由多种机制引起,如 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白的过表达、肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 的存在、相关信号通路的变化、修复受损 DNA 能力的增强、相关 miRNA 的失调、解毒系统的活化以及药物的靶标结构改

收稿日期: 2019-01-17; 修回日期: 2019-03-14; 接受日期: 2019-03-19
国家自然科学基金 (No. 81672760); 湖南省自然科学基金 (No. 2016JJ3048) 和湖南省重点研发计划 (No.2018SK2128) 资助
* 通讯作者 Tel: 0731-88821834; E-mail: goldleaf@hnu.edu.cn
Received: January 17, 2019; Revised: March 14, 2019; Accepted: March 19, 2019
Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81672760); Natural Science Foundation of Hunan Province of China (No. 2016JJ3048) and Hunan Provincial Research Foundation for Key Research of China (No. 2018SK2128)
* Corresponding author Tel: 0731-88821834; E-mail: goldleaf@hnu.edu.cn

变^[3-5]。此外,肿瘤微环境在多药耐药性的发展中也发挥关键作用^[6]。例如,异常的血管和淋巴系统会引起肿瘤内压增高以及瘤内缺氧,进一步限制了药物向肿瘤的渗透,而通过逐步增加药物剂量来增加治疗效果会产生一系列毒副作用。因此,开发新载体,实现肿瘤的靶向性给药,克服肿瘤细胞产生的多药耐药性具有重要的临床意义。

核酸适配体 (aptamer) 是单链 DNA 或 RNA,能特异性识别与结合一系列靶物质:小分子、肽、蛋白质和细胞,且尺寸小 (<30 kD) 组织穿透能力强,低毒性,低免疫原性,易于合成和修饰。这使其具有选择性地 将治疗剂输送到肿瘤的优越能力^[7, 8]。通过利用核酸适配体靶向肿瘤微环境、肿瘤细胞表面高表达的 药物外排泵、肿瘤干细胞、癌症驱动信号通路以及特异性递送治疗性 miRNA 等,可以有效地规避甚至逆转肿瘤的多药耐药性。

1 核酸适配体

1.1 核酸适配体制备的 SELEX 技术

核酸适配体是单链寡核苷酸分子,主要有 DNA 和 RNA 两类,通常是通过指数富集的配体系统进化 (systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX) 技术在体外筛选所得^[9, 10]。SELEX 技术的基本步骤如 Fig.1。

1.2 核酸适配体的修饰

核酸适配体不可避免地会受到体内核酸酶的降

解以及肾的清除^[11],且大部分核酸适配体的半衰期比较短,所以需要 对核酸适配体进行一定的修饰以提高其在体内的半衰期,甚至有利于其与靶物质的结合。对核酸适配体的修饰主要在磷酸盐/核糖骨架的各种核苷酸和适体糖部分的关键位点,具体的修饰方法如下 (Table 1)。

2 适配体介导的克服肿瘤多药耐药性的治疗

多药耐药性 (MDR) 定义为肿瘤细胞对一种化学治疗药物产生耐药性的同时,伴有对其他具有不同结构和作用机制的化疗药物产生交叉的耐药性^[12]。一旦肿瘤细胞表现出多药耐药性,那么化疗药物对肿瘤细胞的作用就会降低,导致肿瘤治疗的失败。Table 2 介绍了肿瘤多药耐药的相关机制。

据此将适配体介导的治疗方法分为 6 类:(1) 靶向肿瘤微环境;(2) 靶向药物外排泵;(3) 靶向 CSCs;(4) 靶向癌症驱动信号通路;(5) 减少 DNA 修复能力;(6) 治疗性 miRNA 的递送。

2.1 靶向癌症的微环境

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是肿瘤细胞生长的特殊环境,由肿瘤细胞及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 相互作用后所形成。核酸适配体介导的靶向肿瘤微环境治疗,主要针对肿瘤血管系统、肿瘤缺氧区域以及肿瘤细胞外基质。

(1) 靶向肿瘤血管系统

肿瘤血管异常限制了药物的传递效果,与肿瘤

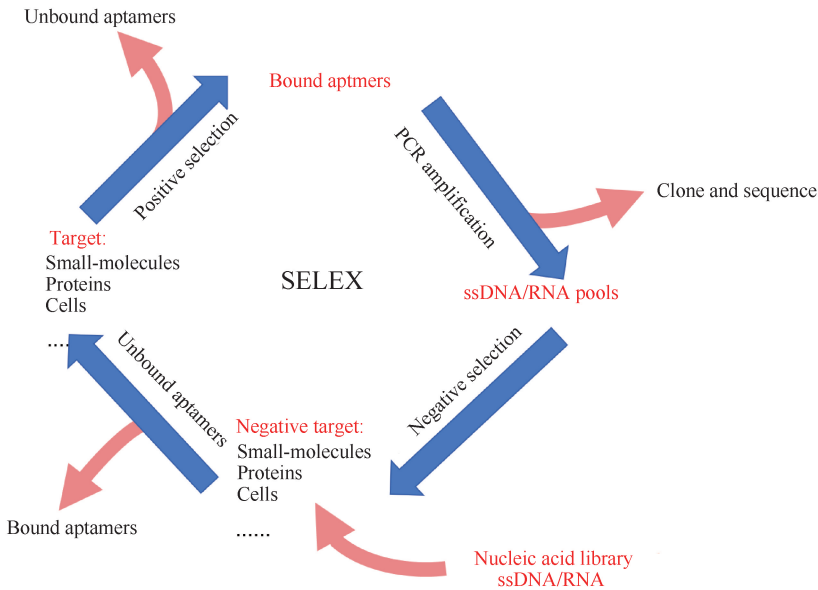


Fig.1 Scheme of systematic enrichment for aptamers The ssDNA/RNA library was incubated with negative target to remove nonspecific sequences. The unbound ssDNA/RNA was incubated with target for positive selection, then eluted and amplified by PCR for next-round selection. After enrichment, DNA/RNA cloning and sequencing was performed to obtain aptamer candidates

的多药耐药性密切相关。通过适配体修饰的方法将治疗剂特异性地递送至局部肿瘤环境,有助于增强治疗剂抗癌活性。研究表明,将修饰了聚乳酸 (polylactic acid, PLA) 的靶向前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 适配体

(A10) 装载药物阿霉素 (doxorubicin, DOX), 靶向并持续地将 DOX 递送至表达 PSMA 的肿瘤相关内皮细胞,以及犬血管肉瘤的血管系统,导致内皮细胞群的显著减少,增加 DOX 在体外和体内的细胞毒性^[13]。该策略能提高肿瘤细胞对药物的敏感性。

Table 1 Aptamer modification

Function	Aptamer modification
Overcoming nuclease degradation <i>in vivo</i>	Replacement of terminal group e.g., substituting 2'-hydroxyl of ribose sugars with 2'-fluoro (F)
	Modification of pyrimidine groups of sugar components at 2' or 5' carbon site e.g., adding NH ₂ at 2' carbon site
	Spiegelmers
	Phosphorothioate bond modification
	Introduction of LNAs
Evading rapid clearance of kidney system	Increasing molecular weight e.g., adding polyethylene glycol (PEG)
Enhance binding affinity of target	Adding groups at 5' or 3' site of aptamer e.g., introduction of biotin

Table 2 The major regulatory mechanisms of MDR in tumors

Types	Mechanisms	
Non-cellular mechanism	Micro-environmental stress	
	Classical multidrug resistance mechanisms	Discharging cytotoxic agents from tumor cells; overexpression of ATP binding cassette (ABC) transporters
		Decreasing intra-cellular drugs accumulation; reducing drug binding sites and the surface transporters in target tumor cells
Cellular mechanisms	Non-classical multidrug resistance mechanisms	The emergence of cancer stem cells (CSCs)
		De-regulation of apoptotic or survival signalling pathways
		Active DNA repair ability
		Dysregulation of miRNA
		Regulation of cell detoxification mechanisms

(2) 针对肿瘤缺氧性质

相对缺氧是肿瘤微环境的共同特征,并且与肿瘤血管生成和耐药性的激活密切相关^[14]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factors-1 alpha, HIF-1 α) 能够感受肿瘤微环境的缺氧状态,并对其产生应答效应,将靶向 HIF-1 α 的适体,与 Mn(II) 修饰的磁性 Fe₃O₄-PEG-NP 进行缀合,不仅能在低氧条件下特异性靶向胰腺癌细胞,而且可以有效地积聚在肿瘤缺氧区域,具有将细胞毒性剂递送到缺氧肿瘤核心并增强化疗敏感性的潜力^[15]。另一种逆转缺氧的方法是,通过增加氧供应和刺激缺氧区域中氧自由基的产生来重新氧化肿瘤缺氧的区域^[16, 17]。例如,将 EGFR (epidermal growth factor receptor) 适体结合脂质体纳米颗粒,用于包裹载氧液态氟碳 (perfluorooctyl-bromide, PFOB) 和 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-

TKIs) 厄洛替尼 (晚期或转移的非小细胞肺癌的三线治疗药物),可以选择性地将大量氧气和厄洛替尼输送到深部缺氧肿瘤部位,从而在体外和体内逆转缺氧诱发的肺癌患者的厄洛替尼抗性^[18]。

(3) 针对肿瘤细胞外基质

肿瘤细胞中过表达的细胞外基质 (ECM) 蛋白质通过与 CD44、整合素和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9) 等多种基质因子的相互作用,在介导上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成和癌症耐药性方面发挥着重要作用。针对 ECM 蛋白质的 RNA 适体 (例如,骨膜蛋白 periostin, E-选择素) 能显著干扰 CD44、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 、MMP2 (matrix metalloprotein-2, MMP-2) 及其相关信号转导途径的活化,从而抑制肿瘤生长和体内肿瘤转移^[19]。

2.2 针对药物外排泵的疗法

ATP 结合盒(ABC)转运蛋白家族的过表达,是引起肿瘤细胞外排药物增加的主要原因。ABC 转运蛋白是重要的细胞膜蛋白质,其核苷酸结合结构域(nucleotide binding domain, NBD)能结合和水解 ATP,并利用释放出来的能量逆浓度梯度转运各种内源性物质,如蛋白质、脂质、代谢产物和药物(如细胞毒素和抗生素的流出)^[20]。ABC 转运蛋白家族的 3 个成员:P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp, P-gp/ABCB1/MDR1)、多药耐药相关蛋白(ABC transporter C family member 1, MRP1 / ABCC1)和乳腺癌耐药相关蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP1/ABCG2)与肿瘤的多药耐药性密切相关,是引起化疗失败的主要原因^[21]。核酸适配体介导的靶向药物外排泵的疗法主要有以下 2 种:(1)将肿瘤治疗物质缀合/加载到适配体中,或包裹到适配体功能化的纳米颗粒 NPs 中,规避或者抑制 ABCs 转运蛋白的外排作用,有效绕过多药耐药性。

为了避免 ABCs 转运蛋白的捕获,Alibolandi 等使用自组装的多功能 DNA 纳米花(NFs),与分别靶向白血病和乳腺癌细胞的适配体 KK1B10(KK)和 sgc8 进行结合并负载 Dox。构建的复合物可有效保护 DOX,规避耐药蛋白质的外排作用。这种复合物对白血病和乳腺癌细胞的杀伤效果显著强于使用单独的 DOX 进行治疗的效果^[22]。

为了抑制 ABCs 转运蛋白的外排,可以对现有的耐药蛋白质抑制剂或者其 siRNA 序列进行适配体修饰。例如,将靶向核仁素的核酸适配体(AS1411)偶联纳米-氧化石墨烯颗粒再包裹姜黄素(P-gp 蛋白抑制剂),然后用葡聚糖包被在表面以增强其生物相容性,形成的复合物能够促进乳腺癌细胞中姜黄素的积累,比游离姜黄素有着更高的细胞毒性^[23]。

(2)利用具有靶向多药耐药蛋白质的核酸适配体进行治疗,也是克服肿瘤多药耐药性的一个重要的治疗手段。例如,利用 peptide-cell SELEX 筛选出的靶向多药耐药相关蛋白 1(MRP1)的 DNA 适配体,与靶向 CD28 的适配体进行结合,构建的 MRP1-CD28 双特异性适配体,不仅能够特异性结合小鼠体内 MRP1 高表达的肿瘤,而且能将 CD28 刺激信号传递给肿瘤浸润淋巴细胞,从而能够增强化疗耐药肿瘤的免疫共刺激作用,提高小鼠的存活率^[24]。

2.3 靶向肿瘤干细胞 CSCs 的疗法

肿瘤干细胞(CSCs)被认为是肿瘤治疗失败和

肿瘤复发的主要原因之一。研究表明,现有的化疗或放疗只能杀死快速增殖的癌细胞,对 CSCs 无作用。因此,特异性靶向 CSCs 而不伤害健康细胞,在逆转多药耐药性和改善癌症治疗结果方面具有很大的前景^[8]。靶向 CSCs 表面标志,例如 EpCAM(epithelial cell adhesion molecule)和 CD133 的适配体给药系统,如 EpCAM 适配体特异且有效地能将 DOX 药物或 Survivin-siRNA 递送至肿瘤组织,导致 DOX 或 siRNA 能在乳腺癌和结肠直肠癌细胞内滞留较长时间,且 CSC 细胞群显著减少,治疗效果显著增强^[25, 26]。

由于 CSCs 的异质性,仅仅针对单一表面标志物可能不足以消除 CSCs 群体,使得这种方法在临床应用上受到局限。基于此,最近开发出可以同时靶向和阻断两种 CSCs 标志物,即 CD44 和 EpCAM 的双特异性适配体。与靶向 CSCs 一种标志物的适配体相比,这种双特异性适配体显示出对卵巢癌的生长具有更强的抑制作用^[27]。当受到适当刺激(如化疗)后,CSC 的表型和非 CSC 的表型可以进行动态切换^[28],使得同时靶向 CSC 和非 CSC,并且阻断这两个群体之间的表型转换,在肿瘤成功治疗中同样重要。因此,需要更深入的研究来探索基于适配体的 CSC 靶向的治疗潜力。

2.4 靶向癌症驱动信号通路的疗法

几种信号通路的异常激活,如 Wnt / β -catenin、Notch、Hedgehog(Hh)、IL-6 / STAT3、NF- κ B 和 PI3K / AKT,已被认为是导致肿瘤耐药性的重要因素^[29]。因此,基于适配体靶向这些途径进行给药治疗是人们关注的热点。例如,使用靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的 DNA 适配体装载 DOX 药物,能显著抑制 VEGF / Notch 信号传导,并下调 Notch 配体 Jagged-1/2,导致 DOX 在结直肠癌中的抗肿瘤效力增强^[30, 31]。肿瘤的多药耐药性不仅仅依赖于单一失调的途径,而且也涉及到多条关键信号传导途径之间的交叉互作。因此,同时靶向多条通路的治疗剂,对逆转肿瘤多药耐药性将更有效^[32, 33]。如 β -抑制蛋白(β -arrestin)协同介导各种致癌途径的活化,通过 RNA 适配体阻断 β -arrestin 能够抑制 Wnt/ β -连环蛋白和 Sonic Hedgehog(Shh)信号通路,意味着针对 β -arrestin 的适配体可能是一种非常有前景的癌症药物致敏剂^[34]。

2.5 减少 DNA 修复能力的疗法

许多化学治疗剂和电离辐射(ionizing radiation,

IR)通过诱导 DNA 损伤发挥其抗肿瘤作用^[35],这会触发各种类型的 DNA 修复机制并驱动耐药性^[36]。Ku 蛋白和 DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase, DNAPK)是激活 DNA 非同源末端连接(Non-homologous End Joining, NHEJ)途径的关键组分。针对 Ku 蛋白(Ku)的 RNA 适配体,能抑制 Ku 活性和双链 DNA 断裂修复,并使乳腺癌细胞对 DNA 损伤剂依托泊苷显著敏感^[37]。在另一项研究中,通过 PSMA RNA 适配体(A10-3)将抗 DNAPK shRNA 或 siRNA 递送至前列腺癌细胞,能增强前列腺癌细胞对体外和体内放射疗法的敏感性^[38, 39]。表明靶向与 DNA 修复密切相关的分子,将有助于使肿瘤细胞对化学/放射疗法敏感。

2.6 miRNA 的递送治疗

miRNA 是非编码的 18~24 nt RNA,通过与靶基因的 3'非翻译区结合来调节靶基因的表达^[40]。miRNA 表达的失调经常涉及肿瘤的药物抗性^[41]。miRNA 可以调节与多药耐药性机制相关的基因的表达,如 ABC 转运蛋白(如 MDR1 和 ABCG-2)、肿瘤抑制因子(如 P53 和 PTEN)、抗凋亡基因(如 BCL-2)和药物代谢基因(如细胞色素 P450)^[39]。因此,在肿瘤治疗中将治疗性 miRNA 选择性地递送至癌细胞,且能在体内血液循环中不被降解,在逆转肿瘤多药耐药性中具有重要作用。TNF 相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)是一种有前途的抗肿瘤分子,但由于其对肝有明显的毒性,使之应用受到限制。在最近的一项研究中,靶向肺癌酪氨酸激酶受体 Ax1 的 RNA 适配体(GL21.T),能将 miR222(一种有效的肿瘤抑制因子 miRNA)递送至肺癌细胞,有效地沉默抗凋亡基因 polo 样激酶(polo-like kinase, PLK)的表达,并增强 TRAIL 的抗癌作用^[42]。

虽然核酸适配体介导的克服肿瘤多药耐药性的治疗方法现在尚处于动物实验水平,甚至是细胞水平,但是核酸适配体介导的肿瘤治疗方法变得越来越常见。截至 2016 年 5 月,共有 10 种适配体进入临床应用试验,其中的 1 个获得了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准^[43]。迄今为止,有 2 种治疗性适配体已成功转变为肿瘤学临床试验(AS1411 和 NOX-A12),而有一些具有靶向性的核酸适配体已经进入检测或监测试验中^[44]。因此,利用核酸适配体克服肿瘤的多药耐药性的疗法为癌症患者提供了一个使个性化医疗成为现实的可能。

3 问题与展望

肿瘤的多药耐药性的存在,使得依赖化疗的肿瘤患者难以得到有效的治疗。所以,干预与克服肿瘤的多药耐药性一直是人们研究的热点。明确肿瘤多药耐药性的机制,针对其信号通路或者相关分子如何开发更加有效的肿瘤治疗策略,将是治疗多药耐药性肿瘤所面临的挑战。

通过利用核酸适配体介导的治疗多药耐药性肿瘤,能有效规避甚至逆转肿瘤的多药耐药性,增加肿瘤细胞对细胞毒性药物的敏感性,具有广阔的临床应用前景,但该技术同时面临着许多的挑战:(1)通过体外 SELEX 方法选择的核酸适配体可能无法在体内穿过生物屏障,并有效识别体内特定的肿瘤蛋白质,导致肿瘤治疗效果的不佳,甚至会带来一些副作用。针对这一点,已经有报道利用体内 SELEX 方法,将实验动物作为靶标进行筛选,获得的核酸适配体可选择性靶向体内组织,且具有更好的靶向特异性及稳定性^[45]。(2)由于肿瘤细胞及其耐药机制的高度异质性,而目前用于评估治疗反应的动物模型无法复制肿瘤异质性、先天免疫和病理微环境,使得基于适配体治疗的方法向临床的转化遇到巨大挑战。因此,为准确评估治疗效果,开发更多临床和病理相关的动物模型,将有助于适配体的临床转化。(3)大多数报道的基于核酸适配体的治疗性化合物是针对一种单一的耐药机制,难以完全克服肿瘤的多药耐药性肿瘤性。因此,需要对基于核酸适配体的靶向给药治疗系统进行改善,以提高靶向特异性和携带多种治疗药物的能力。(4)一些限制核酸适配体技术全球分布的独家专利阻碍了适体应用的发展^[43]。

尽管存在这些挑战,但随着对肿瘤多药耐药性机制认识的不断深入,以及核酸适配体开发技术的不断完善,利用核酸适配体逆转肿瘤多药耐药实现临床肿瘤的有效治疗仍指日可待。

参考文献(References)

[1] Rebucci M, Michiels C. Molecular aspects of cancer cell resistance to chemotherapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, **85** (9): 1219-1226

[2] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, *et al.* Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity[J]. *Pharmacol Rev*, 2004, **56** (2): 185-229

[3] Kirtane AR, Kalscheuer SM, Panyam J. Exploiting nanotechnology to overcome tumor drug resistance: Challenges and opportunities[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, **65** (13-14): 1731-1747

- [4] Dong X, Mumper RJ. Nanomedicinal strategies to treat multidrug-resistant tumors: current progress [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2010, **5**(4) : 597-615
- [5] Nunez C, Capelo JL, Igrejas G, *et al.* An overview of the effective combination therapies for the treatment of breast cancer [J]. *Biomaterials*, 2016, **97**: 34-50
- [6] Chen S, Yang K, Tuguntaev RG, *et al.* Targeting tumor microenvironment with PEG-based amphiphilic nanoparticles to overcome chemoresistance [J]. *Nanomedicine*, 2016, **12**(2) : 269-286
- [7] Jiang F, Liu B, Lu J, *et al.* Progress and challenges in developing aptamer-functionalized targeted drug delivery systems [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(10) : 23784-23822
- [8] Zhou G, Latchoumanin O, Bagdesar M, *et al.* Aptamer-based therapeutic approaches to target cancer stem cells [J]. *Theranostics*, 2017, **7**(16) : 3948-3961
- [9] Sundaram P, Kurniawan H, Byrne ME, *et al.* Therapeutic RNA aptamers in clinical trials [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, **48**(1-2) : 259-271
- [10] Stoltenburg R, Reinemann C, Strehlitz B. SELEX--a (r) evolutionary method to generate high- affinity nucleic acid ligands [J]. *Biomol Eng*, 2007, **24**(4) : 381-403
- [11] Keefe AD, Cload ST. SELEX with modified nucleotides [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, **12**(4) : 448-456
- [12] Fojo A, Hamilton TC, Young RC, *et al.* Multidrug resistance in ovarian cancer [J]. *Cancer*, 1987, **60**(8 Suppl) : 2075-2080
- [13] Zhu H, Zhang L, Liu Y, *et al.* Aptamer-PEG-modified Fe₃O₄@ Mn as a novel T1- and T2- dual- model MRI contrast agent targeting hypoxia-induced cancer stem cells [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 39245
- [14] Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression [J]. *J Cell Biol*, 2012, **196**(4) : 395-406
- [15] Jahanban-Esfahlan R, de la Guardia M, Ahmadi D, *et al.* Modulating tumor hypoxia by nanomedicine for effective cancer therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(3) : 2019-2031
- [16] Muz B, de la Puente P, Azab F, *et al.* The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy [J]. *Hypoxia (Auckl)*, 2015, **3**: 83-92
- [17] Li F, Mei H, Gao Y, *et al.* Co-delivery of oxygen and erlotinib by aptamer-modified liposomal complexes to reverse hypoxia-induced drug resistance in lung cancer [J]. *Biomaterials*, 2017, **145**: 56-71
- [18] Kang SA, Hasan N, Mann AP, *et al.* Blocking the adhesion cascade at the premetastatic niche for prevention of breast cancer metastasis [J]. *Mol Ther*, 2015, **23**(6) : 1044-1054
- [19] Mei L, Zhu G, Qiu L, *et al.* Self-assembled multifunctional DNA nanoflowers for the circumvention of multidrug resistance in targeted anticancer drug delivery [J]. *Nano Res*, 2015, **8**(11) : 3447-3460
- [20] Higgins CF. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters [J]. *Nature*, 2007, **446**(7137) : 749-757
- [21] Mohammad IS, He W, Yin L. Understanding of human ATP binding cassette superfamily and novel multidrug resistance modulators to overcome MDR [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, **100**: 335-348
- [22] Alibolandi M, Mohammadi M, Taghdisi SM, *et al.* Fabrication of aptamer decorated dextran coated nano-graphene oxide for targeted drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, **155**: 218-229
- [23] Sivakumar P, Kim S, Kang HC, *et al.* Targeted siRNA delivery using aptamer-siRNA chimeras and aptamer-conjugated nanoparticles [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2019, **11**(3) : e1543
- [24] Soldevilla MM, Villanueva H, Casares N, *et al.* MRP1-CD28 bispecific oligonucleotide aptamers; target costimulation to drug-resistant melanoma cancer stem cells [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(17) : 23182- 23196
- [25] Wang T, Gantier MP, Xiang D, *et al.* EpCAM aptamer-mediated survivin silencing sensitized cancer stem cells to doxorubicin in a breast cancer model [J]. *Theranostics*, 2015, **5**(12) : 1456-1472
- [26] Xiang D, Shigdar S, Bean AG, *et al.* Transforming doxorubicin into a cancer stem cell killer via EpCAM aptamer-mediated delivery [J]. *Theranostics*, 2017, **7**(17) : 4071-4086
- [27] Zheng J, Zhao S, Yu X, *et al.* Simultaneous targeting of CD44 and EpCAM with a bispecific aptamer effectively inhibits intraperitoneal ovarian cancer growth [J]. *Theranostics*, 2017, **7**(5) : 1373- 1388
- [28] O'connor ML, Xiang D, Shigdar S, *et al.* Cancer stem cells: a contentious hypothesis now moving forward [J]. *Cancer Lett*, 2014, **344**(2) : 180-187
- [29] Kunz C, Borghouts C, Buerger C, *et al.* Peptide aptamers with binding specificity for the intracellular domain of the ErbB2 receptor interfere with AKT signaling and sensitize breast cancer cells to Taxol [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, **4**(12) : 983-998
- [30] Mi J, Zhang X, Rabbani ZN, *et al.* RNA aptamer-targeted inhibition of NF-kappa B suppresses non-small cell lung cancer resistance to doxorubicin [J]. *Mol Ther*, 2008, **16**(1) : 66-73
- [31] Porciani D, Tedeschi L, Marchetti L, *et al.* Aptamer-mediated codelivery of doxorubicin and NF- kappaB decoy enhances chemosensitivity of pancreatic tumor cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2015, **4**: e235
- [32] Petrelli A, Giordano S. From single- to multi-target drugs in cancer therapy: when aspecificity becomes an advantage [J]. *Curr Med Chem*, 2008, **15**(5) : 422-432
- [33] Bayat Mokhtari R, Homayouni TS, Baluch N, *et al.* Combination therapy in combating cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(23) : 38022-38043
- [34] Kotula JW, Sun J, Li M, *et al.* Targeted disruption of beta-arrestin 2-mediated signaling pathways by aptamer chimeras leads to inhibition of leukemic cell growth [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(4) : e93441
- [35] Salehan MR, Morse HR. DNA damage repair and tolerance: a role in chemotherapeutic drug resistance [J]. *Br J Biomed Sci*, 2013, **70**(1) : 31-40
- [36] Hong L, Han Y, Li S, *et al.* The malignant phenotype-associated microRNA in gastroenteric, hepatobiliary and pancreatic carcinomas [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, **10**(12) : 1693-1701
- [37] Zhang L, Yoo S, Dritschilo A, *et al.* Targeting Ku protein for sensitizing of breast cancer cells to DNA-damage [J]. *Int J Mol Med*, 2004, **14**(2) : 153-159
- [38] Ni X, Zhang Y, Ribas J, *et al.* Prostate-targeted radiosensitization via aptamer-shRNA chimeras in human tumor xenografts [J]. *J Clin Invest*, 2011, **121**(6) : 2383-2390
- [39] Ni X, Zhang Y, Zennami K, *et al.* Systemic administration and targeted radiosensitization via chemically synthetic aptamer-siRNA chimeras in human tumor xenografts [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, **14**(12) : 2797-2804
- [40] Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs as therapeutic targets in chemoresistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2013, **16**(3-5) : 47-59
- [41] Ma J, Dong C, Ji C. MicroRNA and drug resistance [J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, **17**(8) : 523-531
- [42] Iaboni M, Russo V, Fontanella R, *et al.* Aptamer-miRNA-212 conjugate sensitizes NSCLC cells to TRAIL [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, **5**: e289
- [43] Hori SI, Herrera A, Rossi JJ, *et al.* Current advances in aptamers for cancer diagnosis and therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, **10**(1).pii: E9
- [44] Morita Y, Leslie M, Kameyama H, *et al.* Aptamer therapeutics in cancer: current and future [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, **10**(3).pii: E80
- [45] Liu H, Mai J, Shen J, *et al.* A novel DNA aptamer for dual targeting of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells and tumor cells [J]. *Theranostics*, 2018, **8**(1) : 31-44