长链非编码RNA对肿瘤免疫的调控作用

杨舒尧, 王然, 刘鹭, 金必莲*

大连医科大学肿瘤干细胞研究院, 大连 116044

* 联系人, E-mail: jinbilian@dmu.edu.cn

收稿日期: 2021-10-15; 接受日期: 2021-11-02; 网络版发表日期: 2021-12-10

国家自然科学基金(批准号: 81873441)资助

摘要 长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)能调控干细胞分化、生长发育、衰老以及肿瘤等多种生理及病理过程. 近年来研究发现, lncRNAs在肿瘤免疫应答过程中发挥重要的调控作用. 一方面, lncRNAs可以影响肿瘤细胞抗原呈递和抑制性信号表达以及招募免疫抑制性细胞; 另一方面, lncRNAs可以影响免疫细胞(包括固有免疫细胞和适应性免疫细胞)的功能和命运. 此外, lncRNAs还可作为肿瘤细胞和免疫细胞之间的交流信使调控肿瘤免疫应答. 本文旨在梳理lncRNAs在肿瘤免疫过程中的作用及机制, 从而为提高肿瘤免疫治疗效果提供新的思路和策略.

关键词 lncRNAs, 肿瘤免疫, 肿瘤免疫逃逸, 肿瘤微环境, 肿瘤免疫治疗

长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)是指长度超过200个核苷酸但是不编码蛋白质的RNA. 尽管lncRNAs一度被认为是“转录噪音”, 但越来越多的证据表明, 其在生长发育和疾病过程中发挥重要作用. 随着人类寿命的延长及医疗水平的提升, 人类疾病谱也逐漸由急性传染性疾病转变为慢性病. 肿瘤一直以来都是慢性病的主要致死原因, 其高发病率和高致死率严重威胁着人类健康. 肿瘤免疫在肿瘤发生发展过程中担任重要的角色, 肿瘤免疫循环理论的提出以及免疫治疗的不断进展, 使得治愈肿瘤成为可能. 对lncRNAs免疫调控作用的深入阐释, 有助于拓宽人们对肿瘤免疫逃逸机制的认识, 从而为肿瘤治疗提供更有效的策略.

1 lncRNAs的特性和主要作用机制

在人类基因组中, 蛋白质编码基因仅占人类基因组的1.2%, 而剩余的98.8%则一度被认为是非编码的“垃圾DNA”^[1]. 随着高通量测序技术的大规模应用, 人们逐步认识到非编码序列也具有多种功能. 根据Human GENCODE数据库的统计结果, 人类基因组包含超过16000多个lncRNAs^[2]. 虽然大多数lncRNAs的功能还不清楚, 但是越来越多的证据表明, 其在生长发育及疾病过程中发挥不同程度的调节作用^[3].

1.1 lncRNAs的主要类型和特性

lncRNAs是一大类具有不同特性的分子. 目前对lncRNAs的序列-结构-功能之间的关系仍然缺乏清晰

引用格式: 杨舒尧, 王然, 刘鹭, 等. 长链非编码RNA对肿瘤免疫的调控作用. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1611–1622
Yang S Y, Wang R, Liu L, et al. Roles of long noncoding RNAs in regulating tumor immunity (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1611–1622, doi: 10.1360/SSV-2021-0411

认识, 人们主要根据其与临近编码基因的位置关系进行分类^[4]. 总体上, 根据lncRNAs是否与编码基因的序列重叠分为两类: 基因相关lncRNAs和基因间区lncRNAs. 根据其转录位点和分子特征, 又可以进一步细分为基因间长非编码RNA、与蛋白编码基因重叠的正义或反义转录本、增强子RNA以及启动子上游转录本等^[5].

大多数lncRNAs由RNA聚合酶II转录生成(少部分也可由其他RNA聚合酶转录), 这就使得lncRNAs和mRNAs具有一定的相似性, 它们和mRNAs一样都具有5'端加帽和3'端加尾的结构. 不同的地方在于, RNA聚合酶II在转录mRNA和lncRNA时, 其C末端结构域具有不同的磷酸化状态^[6]. 这就导致lncRNAs不能进行有效剪接和多聚腺苷酸化. 转录出来的lncRNAs面临着不同的命运, 不同lncRNAs具有不同的细胞定位、丰度和功能^[7]. 大部分lncRNAs转录出来后滞留在细胞核内, 少部分能进入细胞质并被进一步分配到不同的细胞器. 滞留在细胞核内的lncRNAs会被RNA外泌体(RNA exosome)迅速降解, 这是细胞核内lncRNAs低丰度的主要原因. 很显然, lncRNAs需要逃脱细胞核内的监视机制才能发挥作用^[8].

1.2 lncRNAs的主要作用机制

lncRNAs能与DNA、RNA和蛋白质进行结合, 从而在基因转录、转录后加工、RNA代谢以及翻译和翻译后修饰等多个层面调控基因表达^[8].

在染色质层面, lncRNAs能和染色质调节因子结合, 从而改变染色质环境, 控制基因表达^[9]. lncRNAs也能和DNA结合, 形成RNA-DNA-DNA三联体和R环(R-loops), 调节染色质的可及性^[10]. 基因的转录需要RNA聚合酶和一系列转录因子的参与, lncRNAs能通过影响上述因子的活性调控临近基因(顺式作用)和远处基因(反式作用)的表达^[11]. 转录后调控更多是指进入到胞浆里的lncRNAs, 通过lncRNAs的特定序列和空间结构结合不同的蛋白质, 影响mRNA剪切、周转、翻译以及翻译后修饰; 它们还可通过碱基互补配对的方式和mRNA, microRNA结合, 影响mRNA的降解和翻译^[8].

除了上述调控方式以外, lncRNAs对细胞器调控作用的研究也不断增多. 一方面, lncRNAs能在线粒体和外泌体中调节细胞器的稳态; 另一方面, lncRNAs在

旁斑、核小点等无膜细胞器中也发挥重要作用^[8].

2 lncRNAs与肿瘤免疫

1891年威廉姆·科利发现, 一名罹患骨肿瘤的患者在发生了严重的细菌感染后, 肿瘤细胞神奇消失了^[12]. 这一发现导致越来越多的人关注和思考肿瘤与免疫的关系. 1970年, 麦克法兰·伯内特提出了免疫监视理论, 该理论认为, 机体免疫系统可以识别并清除非己成分, 维持机体稳定^[13]. 但随后的研究逐步发现, 免疫系统在面对肿瘤细胞时, 往往不能充分发挥作用. 因此2002年, 罗伯特·施赖伯等人提出了免疫编辑理论, 该理论指出肿瘤和免疫之间相互作用的三种结果: 消灭、平衡和逃逸^[14]. 随后, 伊拉·梅尔曼等人于2013年提出了癌症免疫循环理论, 系统地阐明了抗癌免疫反应的生物学过程. 该理论认为癌症-免疫循环是一系列逐步发生的事件, 可分为七个主要步骤: (i) 癌细胞抗原的释放; (ii) 癌抗原呈递; (iii) 效应T细胞的激活; (iv) T细胞向肿瘤的运输; (v) T细胞浸润肿瘤; (vi) T细胞对癌细胞的识别; (vii) 杀死癌细胞^[15]. 肿瘤免疫理论的深入研究和肿瘤免疫治疗的火热进展使人们看到了癌症治愈的曙光, 但同时也面临着诸多挑战. 虽然免疫系统能对肿瘤细胞进行免疫监视和清除, 但是肿瘤在发生发展过程中也在不断演化, 发展出众多手段来逃避免疫. 这就需要对肿瘤免疫过程有一个更加深入的理解. lncRNAs在多种细胞生物学过程中发挥作用, 对免疫系统的影响也被逐渐揭示, 比如lncRNAs能调控固有免疫细胞和适应性免疫细胞的基因转录并影响免疫细胞的发育和激活^[16,17]. 因此, 对lncRNAs在肿瘤和免疫博弈过程中调控作用的揭示, 有利于拓展和加深对肿瘤免疫逃逸机制的理解.

3 lncRNAs对肿瘤细胞的影响

肿瘤细胞与免疫细胞相互作用主要包含免疫清除、免疫平衡以及免疫逃逸等过程. 在与免疫细胞抗争的过程中, 肿瘤细胞演化出多种机制来实现肿瘤免疫逃逸, 主要包括: (i) 下调肿瘤抗原表达来躲避抗肿瘤免疫细胞的识别; (ii) 上调免疫抑制分子消除免疫原性; (iii) 招募免疫抑制细胞建立免疫抑制性微环境. lncRNAs则在上述三个方面都发挥重要作用(图1).

图 1 lncRNAs调控肿瘤免疫逃逸的机制. A: lncRNAs调控肿瘤细胞MHC-I抗原呈递; B: lncRNAs通过和microRNA竞争性结合影响PD-1分子的表达(上), lncRNAs也能直接影响PD-1蛋白分子的稳定性(下); C: lncRNAs调控肿瘤细胞分泌不同的细胞因子, 营造免疫抑制性微环境(红色表示发挥抑制性作用, 黑色表示发挥促进作用)

Figure 1 Mechanisms of tumor immune escape regulated by lncRNAs. A: lncRNAs regulate the tumor antigen presentation of MHC-I; B: lncRNAs competitively interact with microRNAs to regulate the expression of PD-1 (up) and directly influence the protein stability of PD-1 (down); C: lncRNAs regulate tumor cells to secrete diverse cytokines to form immunosuppressive tumor microenvironments (Red indicates inhibitory effects, Black indicates promoting effects)

3.1 lncRNAs调控肿瘤抗原的表达

免疫系统识别并清除发生恶性转变的细胞, 依赖于细胞的内源性抗原呈递系统. 主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)包括MHC-I,

MHC-II和MHC-III. 除了MHC-III主要编码补体成分、肿瘤坏死因子、热休克蛋白70等蛋白以外, MHC-I和MHC-II都能编码位于细胞膜表面的糖蛋白. MHC-I类分子主要呈递内源性抗原, MHC-II类分子主要呈递外源性抗原^[18]. 因此, 肿瘤抗原主要被MHC-I类分子呈

递. 细胞内的蛋白质经过蛋白酶体的降解产生多肽, 这些多肽被内质网表面的抗原呈递相关转运体1和2 (TAP1和TAP2)转运至内质网管腔中, 形成多亚基结构的膜蛋白复合物-多肽装载复合物(peptide-loading complex, PLC)^[19]. PLC主要由七个亚基构成, 抗原呈递相关转运体1和2、TAP相关蛋白、钙网蛋白、氧化还原酶ERp57、MHC-I重链和 $\beta 2$ 微球蛋白. 转运至内质网的多肽经由PLC复合物的加工和校对, 转运至高尔基体运输至细胞膜表面, 最终将其装载到MHC-I分子上^[20]. 呈递到细胞膜表面的内源性抗原被 $CD8^+$ T细胞识别从而杀伤肿瘤. lncRNAs能通过影响肿瘤细胞抗原呈递的过程来促进或抑制免疫逃逸. 例如, lncRNA LINK-A在小鼠乳腺组织中特异性表达, 通过和3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇结合, 进而影响抑制性G蛋白偶联受体通路, 导致E3连接酶TRIM71磷酸化水平的下调; 更进一步, TRIM71催化PLC复合物K48位氨基酸的多泛素化以及蛋白酶体介导的降解, 使PLC复合物中的TPSN, TAP1, TAP2和CALR蛋白水平下调, 影响MHC-I抗原呈递, 从而帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸^[21]. 相反的, LIMIT是一个免疫原性lncRNA, 它能顺式激活鸟苷酸结合蛋白促进热休克因子-1的激活, 进而促进MHC-I分子转录的增加, 最终增强肿瘤细胞的免疫应答^[22].

3.2 lncRNAs调控免疫抑制分子的表达

肿瘤细胞除了下调自身的抗原呈递逃避肿瘤免疫以外, 还可以上调免疫抑制性分子的表达. 细胞将体内抗原肽通过MHC-I类分子呈递给 $CD8^+$ T细胞的过程中, 需要一系列共信号的参与^[23]. T细胞表面除了MHC分子以外, 还存在诸多受体, 这些受体接受不同细胞表面表达的配体产生刺激性或抑制性信号(统称为共信号), 和MHC分子接受的信号一起激活或抑制T细胞的功能. 这一机制即为T细胞激活的双信号模式, 它的存在主要是为了避免过度的炎症反应和组织损伤, 保护正常的组织细胞实现免疫耐受, 维持机体内环境的稳态^[24]. 这些共刺激和共抑制信号主要包括两大类: 免疫球蛋白超家族和肿瘤坏死因子受体超家族. CD28-B7这一组共信号是最早被发现, 也是最经典的双信号模式分子^[25]. CD28是以同二聚体形式表达在T细胞膜表面的蛋白, 是T细胞活化的主要共刺激分子受体家族, 其配体为B7-1和B7-2. CD28家族还包括共

抑制性分子, CTLA-4和PD-1. CTLA-4-B7共抑制信号可以抑制T细胞在淋巴器官的激活, 而PD-1与PD-L1信号则可以抑制效应T细胞的活性^[26]. 其中, PD-1和PD-L1是研究最为深入、临床应用最广泛的一组分子. PD-1即程序性死亡受体1, 主要表达于抗原刺激T细胞的表面. PD-1能和其配体PD-L1结合, 导致其胞内段结构域酪氨酸残基发生磷酸化, 并通过PI3K-AKT通路抑制T细胞的活性^[27]. lncRNAs在肿瘤上调自身PD-L1表达的过程中发挥了重要作用. lncRNAs能作为“吸附海绵”吸附microRNAs, 最终影响蛋白质的表达. lncRNA UCA1能直接结合miR-214和miR-193a, 降低miR-214和miR-193a对PD-L1的降解, 促进PD-L1在胃癌中的表达从而促进肿瘤免疫逃逸^[28]. 肺癌中高表达的lncRNA LINC01140能结合抑制miR-377-3p和miR-155-5p, 从而促进PD-L1表达上调^[29]. 此外, 研究发现lncRNA GATA3-AS1^[30], KCNQ1OT1^[31], SNHG14^[32]都能通过类似的机制影响肿瘤细胞PD-L1的表达. lncRNAs也可以通过直接与蛋白质结合, 影响蛋白质的功能. lncRNA MIR17HG在结肠癌细胞中高表达, 它可以通过直接与PD-L1结合增加PD-L1稳定性^[33]; 另外有研究发现, $IFN\gamma$ 能诱导肿瘤细胞中lncRNA INCR1的表达, INCR1能和细胞核中的核糖核蛋白HNRNPH1结合, 进一步研究发现, HNRNPH1能负性调控PD-L1和JAK2转录本的表达, INCR1和HNRNPH1的结合促进了PD-L1和JAK2的表达, 进而帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸^[34]. 此外, 头颈部细胞癌中的lncRNA lncMX1-215能被 $IFN\alpha$ 诱导生成, 它和H3K27乙酰化酶GCN5结合后下调了PD-L1的表达, 从而增强肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性^[35].

4 lncRNAs对免疫细胞的影响

免疫系统主要包括固有免疫和适应性免疫两部分, lncRNAs对固有免疫细胞和适应性免疫细胞都具有重要的调控作用. lncRNAs能通过影响免疫细胞的类型分布、数量及功能状态对肿瘤免疫产生影响.

4.1 lncRNAs对固有免疫细胞的影响

固有免疫是机体对于外来病原体入侵的第一道防线, 其在清除机体恶性转变细胞的过程中也发挥着重要作用. 骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived

suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关的巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)以及中性粒细胞都受到lncRNAs的调控(图2)。

在慢性感染、肿瘤、败血症等病理情况下, 髓系来源的细胞会被诱导分化成一系列异质性免疫抑制性细胞群, 抑制T细胞的功能并促进疾病的进展^[36]。MDSCs主要包括两类细胞群: 多形核性MDSCs (polymorphonuclear MDSCs, PMN-MDSCs)和单核性MDSCs(monocytic MDSCs, M-MDSCs)。PMN-MDSCs主要分化成不成熟的中性粒细胞, M-MDSCs则分化为不成熟的巨噬细胞和炎症性树突状细胞(inflammatory DCs, inflDCs)^[37]。最近的研究表明, lncRNA HOTAIRM1能通过上调HOAX1的表达从而调节正常粒细胞的成熟。相比于健康人群, 肺癌患者MDSCs中lncRNA HOTAIRM1是低表达的, 低表达的HOTAIRM1使外周血中MDSCs的HOAX1表达水平下调, 最终促进MDSCs的免疫抑制作用^[38]。此外, 有研究发现, 在缺氧PMN-MDSCs中lncRNA PVT1的表达上调从而促进PMN-MDSCs的免疫抑制性, 该过程可能与PVT1促进c-myc的表达相关^[39]。

持续性的炎症反应是肿瘤的重要特征^[40], 而巨噬细胞则是肿瘤炎症反应的主要驱动者。TAMs是指肿瘤组织中浸润的巨噬细胞, 它们是一类复杂、不同状态的细胞群, 主要有三种来源: 外周血中的单核细胞、外周血中M-MDSCs和成体组织巨噬细胞^[41]。TAMs受到不同因素的刺激会产生不同的功能应答, 例如M1型巨噬细胞(即经典的巨噬细胞)受细菌产物、干扰素以及Th1细胞的激活, 发挥肿瘤杀伤作用; M2型巨噬细胞受IL-3、IL-13及Th2细胞的激活, 促进组织修复和重塑以及血管生成, 有利于肿瘤发展及转移^[42]。有研究使用IL-13诱导骨髓来源巨噬细胞的模型发现, lncRNAs在巨噬细胞M2极化过程中发挥重要作用。lncRNAs微阵列分析表明, 共有25个lncRNAs在这一过程中发生变化, 其中只有lncRNA MM2P在M2巨噬细胞中上调, 在M1巨噬细胞中下调。进一步研究表明, lncRNA MM2P通过p-STAT6-JAK-STAT通路促进M2巨噬细胞活化, 从而促进肿瘤形成和血管生成^[43]。lncRNAs除了影响JAK-STAT通路以外, 还可以通过影响CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer-binding proteins α , C/EBP α)调控M2巨噬细胞极化。lncRNA Xist通过吸附miR-101上调C/EBP α 和KLF6的表达, 促

进巨噬细胞M1极化的转变, 因此改变lncRNA Xist和miR-101的表达量能调控M1-M2巨噬细胞极化状态的转变^[44]。

中性粒细胞是对炎症反应最迅速的细胞, 它既能促进肿瘤形成又能抑制肿瘤进展。在肿瘤微环境中, 中性粒细胞也具有多种来源, 例如肿瘤相关中性粒细胞、N1/N2中性粒细胞、多形核性的骨髓来源抑制性细胞。一方面, 中性粒细胞可以通过直接释放活性氧和活性氮, 促进T细胞的激活和招募M1巨噬细胞发挥抗肿瘤作用; 另一方面, 中性粒细胞能释放基质金属蛋白酶9促进肿瘤血管生成和肿瘤播散、抑制自然杀伤细胞的功能、招募M2巨噬细胞和调节性T细胞以及抑制CD8⁺ T细胞功能发挥促进肿瘤形成作用^[45]。因此, 中性粒细胞具体发挥何种作用和肿瘤及其微环境之间的作用因素有关, 这需要对中性粒细胞和其他细胞之间的相互作用进行更深入的研究。有研究者对结直肠癌患者外周血样本进行了基因表达谱分析, 总结出18个特征性差异基因表达, 其中lncRNA NEAT1在结直肠癌患者的外周血中高表达。进一步研究发现, NEAT1具有两个转录本: NEAT1-v1和NEAT1-v2。NEAT1-v1能在体外促进肿瘤细胞侵袭和增殖, 并且高表达的NEAT1-v1预示着较差的总体生存期; 与之相反, NEAT1-v2能在体外抑制肿瘤的生长, 其高表达预示着较好的总体生存期。同时, NEAT1的两个转录本并非来源于肿瘤细胞, 而是来自于中性粒细胞, 这提示NEAT1可能是通过影响中性粒细胞的功能从而影响肿瘤形成^[46]。

4.2 lncRNAs对适应性免疫细胞的影响

T细胞是一类参与众多免疫应答类型的免疫细胞, 主要包括三大类: CD4⁺ Th1细胞、CD8⁺ T细胞和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)^[47]。在肿瘤免疫过程中, CD8⁺ T细胞和CD4⁺ Th1细胞是杀伤肿瘤细胞的主力军。机体在发生急性细菌和病毒感染时, CD8⁺ T细胞和CD4⁺ Th1细胞会被迅速激活, 清除外来病原微生物; 随后, 一系列Tregs被激活并产生抑制性信号, 平息效应细胞的激活状态^[48]。这一机制的目的在于及时中止过强的免疫反应, 以避免造成正常组织的过度损伤, 维持机体的免疫平衡。目前的研究发现, lncRNAs主要对Tregs和CD8⁺ T细胞发挥调控作用(图2)。

Tregs主要在肿瘤微环境中发挥抑制肿瘤免疫的

图 2 lncRNAs调控肿瘤固有免疫(上)和适应性免疫(下)示意图. 固有免疫(上), A: lncRNAs促进MDSCs的免疫抑制作用; B: lncRNAs调控巨噬细胞M1-M2极化; C: lncRNAs影响中性粒细胞的免疫调控作用. 适应性免疫(下), D: lncRNAs调控Tregs的功能; E: lncRNAs调控活化T细胞的死亡和耗竭

Figure 2 lncRNAs regulate innate immunity (up) and adaptive immunity (down) in the tumor. Innate immunity (up), A: lncRNAs promote MDSCs to inhibit tumor immunity; B: lncRNAs promote macrophage M1-M2 polarization; C: lncRNAs regulate neutrophils to influence tumor immunity. Adaptive immunity (down), D: lncRNAs regulate Treg cells; E: lncRNAs regulate the death and exhaustion of activated T cells

作用. Tregs能分泌转化生长因子 β 、IL-10以及CTLA-4, 阻碍抗肿瘤T细胞的激活、存活和扩增^[49]. 有研究者通过对肝细胞肝癌患者的肿瘤浸润性淋巴细胞和外周血淋巴细胞进行mRNA和lncRNA的转录组高通量扫描, 鉴定出在Tregs中特异性高表达的lncRNA lnc-EGFR. 进一步研究发现, lnc-EGFR能特异性结合EGFR, 通过阻断EGFR与c-CBL的结合及随后的泛素化来稳定EGFR. EGFR稳定后能激活下游一系列的级联反应, 促使ERK1/2和AP-1升高, 进而促进lnc-EGFR和Foxp3(调控Tregs分化的关键转录因子)的表达, 从而形成正反馈环路. 上调的lnc-EGFR促使CD4⁺ T细胞分化为Tregs, 抑制细胞毒性T细胞的肿瘤杀伤能力, 从而促进肝细胞肝癌的进展^[50]. 此外, 在乳腺癌患者的肿瘤组织中分离出CD4⁺ T细胞, lncRNA SNHG1的表达明显升高. SNHG1能通过结合miR-448从而调节其靶基因IDO的表达, 促进Tregs的分化^[51]. 在儿童T淋巴细

胞白血病中, 通过对肿瘤患者和健康志愿者的转录组进行分析, 发现lncRNA lnc-INSR的表达上调, 而这种上调和Tregs的分布呈正相关. 通过功能实验发现, lnc-INSR直接结合INSR的胞浆结构域, 通过阻断INSR泛素化增强INSR的激活, 从而诱导Tregs分化和细胞毒性T细胞功能改变, 促进肿瘤的恶性进展^[52].

CD8⁺ T细胞处于抗肿瘤免疫的第一线, 激活的CD8⁺ T细胞能发挥强大的肿瘤杀伤效应. 但与此同时, 激活的效应T细胞也受到多种信号的调控, 导致功能耗竭和死亡. 激活诱导的细胞死亡(activation-induced cell death, AICD)是存在于T细胞中的程序性细胞死亡, 这一机制能调控T细胞在不同阶段的功能^[53]. 肿瘤浸润淋巴细胞中不同类型的细胞面临着不同的AICD, CTL和Th1在肿瘤微环境中对AICD高度敏感, 而Th2和Tregs则对AICD不敏感. 研究发现, lncRNA NKILA可能是造成T细胞不同敏感性的原因. CTL和Th1的TCR

受体被激活后, 触发 Ca^{2+} 内流, 内流的 Ca^{2+} 促发钙调素的核转位和激活, 进而导致组蛋白乙酰化和STAT1的转录; 转录的STAT1进一步促进NKILAs的增加, 从而下调NF- κ B通路, 导致细胞凋亡. NKILAs连接了JAK-STAT1通路和NF- κ B通路, 使CTL和Th1细胞对AICD敏感. 但是在Th2和Tregs细胞中, NKILAs则对它们没有影响^[54]. T细胞耗竭是指慢性感染和肿瘤患者体内T细胞功能的丧失, 是肿瘤免疫逃逸的重要机制. 由于长期面临肿瘤抗原的刺激, T细胞会逐渐失去其效应功能, 其特点是抑制性受体持续表达增高, 表观遗传、转录谱和代谢谱发生改变. 功能上, 耗竭的T细胞分泌的细胞因子呈现出累积性减弱的现象. 早期IL-2、肿瘤坏死因子会出现分泌不足, 晚期 γ -干扰素的产生出现缺陷^[55]. 到目前为止, T细胞膜表面的三种蛋白: PD-1, LAG3和Tim-3被认为是T细胞耗竭的表面标志^[56]. 研究发现, 在肝细胞肝癌中lncRNA lnc-Tim3介导了 CD8^{+} T细胞的耗竭. 高表达的lnc-Tim3和Tim-3胞内结构域特异性结合, 从而使原本和Tim-3结合的蛋白Bat3释放, 阻断了Bat3-pLck-ZAP70-API1/NF-AT1信号通路, T细胞分泌的IL-2和 γ -干扰素因此减少; 同时, 从Tim-3释放出来的Bat3又能和胞浆的p300结合转位至细胞核, 诱使抗凋亡基因MDM2和Bcl-2的表达, 因此高表达的lnc-Tim3能诱发T细胞的耗竭同时又能维持耗竭T细胞免于半乳糖凝集素-9所诱发的细胞死亡^[57].

5 lncRNAs介导肿瘤细胞和免疫细胞之间的信息交流

越来越多的证据表明, 肿瘤患者体内的免疫细胞发生了系统性的改变, 这一现象提示肿瘤细胞可能通过某种信号刺激调控免疫细胞的状态和功能^[58]. 外泌体携带来自起源细胞的功能分子, 可以进入受体细胞进行细胞间通讯. $\gamma\delta$ T细胞在多种实体恶性疾病中发挥免疫抑制功能, 在乳腺癌中 $\text{CD73}^{+}\gamma\delta$ T1细胞是主要的调节性T细胞群体, $\text{CD73}^{+}\gamma\delta$ T1细胞通过产生腺苷来发挥免疫抑制作用^[59]. 乳腺肿瘤细胞衍生的外泌体可以将lncRNA SNHG16传递给 $\gamma\delta$ T1细胞, SNHG16通过结合miR-16-5p促进TGF- β 1/SMAD5途径的激活, 从而上调 $\gamma\delta$ T1细胞中CD73的表达^[60]. 结直肠癌细胞衍生的外泌体将lncRNA RPPH1转运到巨噬细胞中, 介导巨噬细胞M2极化, 从而促进肿瘤细胞的转移^[61]. 另有研

究发现, lncRNA RP11-323N12.5是人类胃癌中上调最明显的lncRNA. 胃癌细胞能分泌含有RP11-323N12.5的外泌体, 进而影响肿瘤浸润的淋巴细胞. RP11-323N12.5能和YAP启动子内的c-myc结合来促进YAP1转录, 从而上调Tregs的分化, 促进胃癌的恶性转变和肿瘤免疫抑制^[62]. 此外, 在不同的肿瘤组织类型中, lncRNAs能促进肿瘤组织分泌不同类型的细胞因子, 招募免疫抑制性细胞, 营造出免疫抑制性微环境. 例如, 非小细胞肺癌中lncRNA LINC00301能促进转化生长因子- β 分泌^[63], 多形性胶质母细胞瘤中lncRNA CASC2c能调节凝血因子X的表达和分泌^[64], 肝细胞肝癌中, lncRNA LINC00662上调WNT3A的分泌^[65], 卵巢癌中HOTTIP能促使IL-6的分泌^[66].

事实上, 不仅lncRNAs能调控肿瘤免疫细胞, 免疫细胞也可以通过lncRNA对肿瘤细胞产生影响. 有研究发现, M2巨噬细胞衍生的外泌体能通过下调lncRNA SBF2-AS1, 升高胰腺癌细胞中miR-122-5p以抑制XIAP的表达, 从而限制胰腺癌的进展^[67]. 随着研究的深入, 肿瘤细胞和免疫细胞之间的信号交流机制将会被更多的揭示. lncRNAs调控不同类型肿瘤及细胞的内容见表1.

6 临床应用

免疫治疗为战胜肿瘤带来了巨大希望. 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)和嵌合抗原受体T细胞治疗(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)是目前研究最火热的治疗手段^[68].

以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的ICIs取得了重大临床进展. PD-1/PD-L1抑制剂能对黑色素瘤、非小细胞肺癌、MSI-H/dMMR结肠癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、头颈部鳞癌、梅克尔细胞癌、肝细胞肝癌和胃癌具有一定的临床治疗作用^[69]. 但是其不同肿瘤类型中的治疗效果会出现异质性, 尤其值得注意的是, ICIs治疗后大多数患者会出现继发性耐药^[27]. 研究发现, lncRNAs与继发性耐药密切相关. 例如, lncRNA MIR17HG能上调结直肠癌PD-L1的表达, 并且MIR17HG转录的miR-17-5p降低了肿瘤抑制B细胞接头(B-cell linker, BLNK)的表达, 导致癌细胞的迁移和侵袭增加, 表明靶向MIR17HG可能是提高结直肠

表 1 lncRNAs对肿瘤免疫的调控作用

Table 1 Regulation of long noncoding RNA in tumor immunity

细胞类型	肿瘤类型	差异表达情况	代表性非编码RNA	参考文献
肿瘤细胞	乳腺癌	高表达	LINK-A, GATA3-AS1	[21,30]
	黑色素瘤	低表达	LIMIT	[22]
	胃癌	高表达	UCA1	[28]
	肺癌	高表达	LINC01140, LINC00301	[29,63]
	结直肠癌	低表达	LIMIT	[22]
		高表达	KCNQ1OT1, MIR17HG	[31,33]
	淋巴瘤	高表达	SNHG14	[32]
	头颈部细胞癌	高表达	LncMX1-215	[35]
	胶质瘤	—	CASC2c	[64]
		高表达	INCR1	[34]
骨髓源性抑制细胞	肝癌	高表达	LINC00662	[65]
	卵巢癌	高表达	HOTTIP	[66]
巨噬细胞	肺癌	低表达	HOTAIRM1	[38]
		高表达	PVT1	[39]
	—	高表达	LncRNA-MM2P	[43]
	乳腺癌、卵巢癌	高表达	lncRNA Xist	[44]
中性粒细胞	结直肠癌	高表达	NEAT1	[46]
T细胞	肝癌	高表达	lnc-EGFR, Lnc-Tim3	[50,57]
	乳腺癌	高表达	SNHG1, NKILA	[51,54]
	白血病	高表达	INSR	[52]
	肺癌	高表达	NKILA	[54]
外泌体	乳腺癌肿瘤细胞来源	高表达	SNHG16	[60]
	结直肠癌肿瘤细胞来源	高表达	RPPH1	[61]
	胃癌肿瘤细胞来源	高表达	RP11-323N12.5	[62]
	胰腺癌巨噬细胞来源	低表达	SBF2-AS1	[67]

癌免疫疗效的有效方法^[33]。lncRNA HOTTIP通过促进IL-6的分泌,上调中性粒细胞中PD-L1的表达,从而抑制T细胞的活性,增强卵巢癌细胞的免疫逃逸^[66]。总之,lncRNAs在ICIs治疗产生的耐药性中发挥关键作用,靶向lncRNAs为肿瘤免疫提供了一种潜在的治疗策略。

过继性T细胞疗法,尤其是CAR-T疗法,在血液系统恶性肿瘤的治疗中取得了显著的临床效果。例如,在复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤患者中,axi-cel治疗(自体抗CD19嵌合抗原受体T细胞疗法)能实现82%的客观反应率和40%的完全缓解^[70]。然而,CAR-T治疗实体恶性肿瘤的疗效仍然有限。最近的研究表明,lncRNAs可以作为CAR-T治疗的辅助靶点。沉默lncRNA INCR1会降低PD-L1, JAK2和其他几种IFN γ

刺激基因的表达,敲低INCR1后使肿瘤细胞对细胞毒性T细胞介导的杀伤敏感,从而改善了CAR-T的疗效^[34]。lncRNA NKILA通过抑制NF- κ B活性来调节T细胞对乳腺癌和肺癌微环境中激活诱导细胞死亡信号的敏感性。敲低NKILA后的CTL可有效抑制小鼠中乳腺癌患者来源的异种移植物的生长。临床上, NKILA在肿瘤特异性CTL和TH1细胞中的过度表达与它们的细胞凋亡和更短的患者存活相关。这些证据表明,在过继转移的T细胞中工程化lncRNAs可能发展出一类新的抗肿瘤免疫疗法^[54]。lncRNA RN7SL1被发现能在CAR-T分泌的外泌体中表达,表达RN7SL1的CAR-T细胞呈现出更强大的扩增和维持能力并且不易耗竭。不仅如此,分泌出的RN7SL1能激活RIG-I受体,进而

激活树突状细胞和髓系细胞, 增强免疫应答能力, 抑制髓系细胞的MDSC转化. 外泌体中的RN7SL1还能携带抗原促进肿瘤细胞的抗原呈递^[71]. 因此, lncRNAs在肿瘤免疫治疗的应用中具有巨大的潜力.

目前靶向lncRNAs有多种策略, 比如小分子抑制剂、反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs)、RNA干扰技术和CRISPR/Cas9基因组编辑^[72,73]. 但lncRNAs作为治疗靶点的应用仍面临诸多挑战, 例如, 将特定分子输送到靶细胞的方法, 分子传递和靶向效应问题以及可能会引起的安全问题^[74]. 纳米粒子和外泌体载体虽然具有良好的靶向性, 但是纳米材料的毒性和外泌体的储存、大规模制备困难仍然

需要克服. 虽然实现lncRNAs靶向治疗还需要解决诸多问题, 但随着研究的不断进展和优化, 此类方案在肿瘤免疫治疗领域将具有广阔的应用前景.

综上所述, lncRNAs在肿瘤免疫的多个环节中发挥调控作用, 它们可调控肿瘤抗原呈递和抑制性信号的表达, 还可调控固有免疫细胞和适应性免疫细胞的功能和状态. 另外, lncRNAs还可作为肿瘤细胞和免疫细胞相互交流的信号分子. 因此, 对肿瘤和免疫细胞细胞内部以及细胞与细胞之间调控网络进行深入阐释, 有助于深刻理解肿瘤免疫应答过程中lncRNAs的调节作用, 也为提高肿瘤免疫治疗的有效性提供了新的靶点和策略.

参考文献

- Human Genome Sequencing Consortium I. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004, 431: 931–945
- Frankish A, Diekhans M, Ferreira A M, et al. GENCODE reference annotation for the human and mouse genomes. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: D766–D773
- Ponjavic J, Ponting C P, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. *Genome Res*, 2007, 17: 556–565
- Uszczynska-Ratajczak B, Lagarde J, Frankish A, et al. Towards a complete map of the human long non-coding RNA transcriptome. *Nat Rev Genet*, 2018, 19: 535–548
- Chen L L, Feng S S, Fan Z S, et al. Progress in non-coding RNA research (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 1573–1605 [陈玲玲, 冯珊珊, 范祖森, 等. 非编码RNA研究进展. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 1573–1605]
- Schlackow M, Nojima T, Gomes T, et al. Distinctive patterns of transcription and RNA processing for human lincRNAs. *Mol Cell*, 2017, 65: 25–38
- Guo C J, Ma X K, Xing Y H, et al. Distinct processing of lncRNAs contributes to non-conserved functions in stem cells. *Cell*, 2020, 181: 621–636.e22
- Statello L, Guo C J, Chen L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 96–118
- Chu C, Qu K, Zhong F L, et al. Genomic maps of long noncoding RNA occupancy reveal principles of RNA-chromatin interactions. *Mol Cell*, 2011, 44: 667–678
- Niehrs C, Luke B. Regulatory R-loops as facilitators of gene expression and genome stability. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 167–178
- Wu H, Yang L, Chen L L. The diversity of long noncoding RNAs and their generation. *Trends Genet*, 2017, 33: 540–552
- Starnes C O. Coley's toxins in perspective. *Nature*, 1992, 357: 11–12
- Swann J B, Smyth M J. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*, 2007, 117: 1137–1146
- Dunn G P, Bruce A T, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*, 2002, 3: 991–998
- Chen D S, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 2013, 39: 1–10
- Heward J A, Lindsay M A. Long non-coding RNAs in the regulation of the immune response. *Trends Immunol*, 2014, 35: 408–419
- Atianand M K, Caffrey D R, Fitzgerald K A. Immunobiology of long noncoding RNAs. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 177–198
- Neefjes J, Jongsma M L M, Paul P, et al. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 823–836
- Blander J M. Regulation of the cell biology of antigen cross-presentation. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 717–753
- Blees A, Janulien D, Hofmann T, et al. Structure of the human MHC-I peptide-loading complex. *Nature*, 2017, 551: 525–528

- 21 Hu Q, Ye Y, Chan L C, et al. Oncogenic lncRNA downregulates cancer cell antigen presentation and intrinsic tumor suppression. *Nat Immunol*, 2019, 20: 835–851
- 22 Li G, Kryczek I, Nam J, et al. LIMIT is an immunogenic lncRNA in cancer immunity and immunotherapy. *Nat Cell Biol*, 2021, 23: 526–537
- 23 Chen L, Flies D B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 227–242
- 24 Lafferty K J, Cunningham A J. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust J Exp Biol Med*, 1975, 53: 27–42
- 25 June C H, Ledbetter J A, Gillespie M M, et al. T-cell proliferation involving the CD28 pathway is associated with cyclosporine-resistant interleukin 2 gene expression. *Mol Cell Biol*, 1987, 7: 4472–4481
- 26 Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4: 336–347
- 27 Sun C, Mezzadra R, Schumacher T N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint. *Immunity*, 2018, 48: 434–452
- 28 Wang C J, Zhu C C, Xu J, et al. The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs. *Mol Cancer*, 2019, 18: 115
- 29 Xia R, Geng G, Yu X, et al. LINC01140 promotes the progression and tumor immune escape in lung cancer by sponging multiple microRNAs. *J Immunother Cancer*, 2021, 9: e002746
- 30 Zhang M, Wang N, Song P, et al. LncRNA GATA3-AS1 facilitates tumour progression and immune escape in triple-negative breast cancer through destabilization of GATA3 but stabilization of PD-L1. *Cell Prolif*, 2020, 53
- 31 Xian D, Niu L, Zeng J, et al. LncRNA KCNQ1OT1 secreted by tumor cell-derived exosomes mediates immune escape in colorectal cancer by regulating PD-L1 ubiquitination via miR-30a-5p/USP22. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 653808
- 32 Zhao L, Liu Y, Zhang J, et al. LncRNA SNHG14/miR-5590-3p/ZEB1 positive feedback loop promoted diffuse large B cell lymphoma progression and immune evasion through regulating PD-1/PD-L1 checkpoint. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 731
- 33 Xu J, Meng Q, Li X, et al. Long noncoding RNA MIR17HG promotes colorectal cancer progression via miR-17-5p. *Cancer Res*, 2019, 79: 4882–4895
- 34 Mineo M, Lyons S M, Zdioruk M, et al. Tumor interferon signaling is regulated by a lncRNA INCR1 transcribed from the PD-L1 locus. *Mol Cell*, 2020, 78: 1207–1223.e8
- 35 Ma H, Chang H, Yang W, et al. A novel IFN α -induced long noncoding RNA negatively regulates immunosuppression by interrupting H3K27 acetylation in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cancer*, 2020, 19: 4
- 36 Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol*, 2018, 19: 108–119
- 37 Gabrilovich D I, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 253–268
- 38 Tian X, Ma J, Wang T, et al. Long non-coding RNA HOXA transcript antisense RNA myeloid-specific 1-HOXA1 axis downregulates the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells in lung cancer. *Front Immunol*, 2018, 9: 473
- 39 Zheng Y, Tian X, Wang T, et al. Long noncoding RNA Pvt1 regulates the immunosuppression activity of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Mol Cancer*, 2019, 18: 61
- 40 Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, 2002, 420: 860–867
- 41 Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 399–416
- 42 Biswas S K, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol*, 2010, 11: 889–896
- 43 Cao J, Dong R, Jiang L, et al. LncRNA-MM2P identified as a modulator of macrophage M2 polarization. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7: 292–305
- 44 Zhao Y, Yu Z, Ma R, et al. LncRNA-Xist/miR-101-3p/KLF6/C/EBP α axis promotes TAM polarization to regulate cancer cell proliferation and migration. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 536–551
- 45 Giese M A, Hind L E, Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. *Blood*, 2019, 133: 2159–2167
- 46 Wu Y, Yang L, Zhao J, et al. Nuclear-enriched abundant transcript 1 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *Mol Cancer*, 2015, 14: 191
- 47 Wu Q L, Kang S P, Wu C Y. The progress of tissue resident memory T-cells against tumors (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2020, 50: 1032–1041 [吴琼丽, 康双朋, 吴长有. 组织驻留记忆T细胞与肿瘤研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 1032–1041]
- 48 Speiser D E, Ho P C, Verdeil G. Regulatory circuits of T cell function in cancer. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 599–611
- 49 Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res*, 2017, 27: 109–118

- 50 Jiang R, Tang J, Chen Y, et al. The long noncoding RNA lnc-EGFR stimulates T-regulatory cells differentiation thus promoting hepatocellular carcinoma immune evasion. *Nat Commun*, 2017, 8: 15129
- 51 Pei X, Wang X, Li H. LncRNA SNHG1 regulates the differentiation of Treg cells and affects the immune escape of breast cancer via regulating miR-448/IDO. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118: 24–30
- 52 Wang Y, Yang X, Sun X, et al. Bone marrow infiltrated Lnc-INSR induced suppressive immune microenvironment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 1043
- 53 Green D R, Droin N, Pinkoski M. Activation-induced cell death in T cells. *Immunol Rev*, 2003, 193: 70–81
- 54 Huang D, Chen J, Yang L, et al. NKILA lncRNA promotes tumor immune evasion by sensitizing T cells to activation-induced cell death. *Nat Immunol*, 2018, 19: 1112–1125
- 55 Schietinger A, Greenberg P D. Tolerance and exhaustion: defining mechanisms of T cell dysfunction. *Trends Immunol*, 2014, 35: 51–60
- 56 Wherry E J, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15: 486–499
- 57 Ji J, Yin Y, Ju H, et al. Long non-coding RNA Lnc-Tim3 exacerbates CD8 T cell exhaustion via binding to Tim-3 and inducing nuclear translocation of Bat3 in HCC. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 478
- 58 Hiam-Galvez K J, Allen B M, Spitzer M H. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 345–359
- 59 Peng G, Wang H Y, Peng W, et al. Tumor-infiltrating $\gamma\delta$ T cells suppress T and dendritic cell function via mechanisms controlled by a unique Toll-like receptor signaling pathway. *Immunity*, 2007, 27: 334–348
- 60 Ni C, Fang Q Q, Chen W Z, et al. Breast cancer-derived exosomes transmit lncRNA SNHG16 to induce CD73⁺ $\gamma\delta$ 1 Treg cells. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5: 41
- 61 Liang Z X, Liu H S, Wang F W, et al. LncRNA RPPH1 promotes colorectal cancer metastasis by interacting with TUBB3 and by promoting exosomes-mediated macrophage M2 polarization. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 829
- 62 Wang J, Huang F, Shi Y, et al. RP11-323N12.5 promotes the malignancy and immunosuppression of human gastric cancer by increasing YAP1 transcription. *Gastric Cancer*, 2021, 24: 85–102
- 63 Sun C C, Zhu W, Li S J, et al. FOXC1-mediated LINC00301 facilitates tumor progression and triggers an immune-suppressing microenvironment in non-small cell lung cancer by regulating the HIF1 α pathway. *Genome Med*, 2020, 12: 77
- 64 Zhang Y, Feng J, Fu H, et al. Coagulation factor X regulated by CASC2c recruited macrophages and induced M2 polarization in glioblastoma multiforme. *Front Immunol*, 2018, 9: 1557
- 65 Tian X, Wu Y, Yang Y, et al. Long noncoding RNA LINC00662 promotes M2 macrophage polarization and hepatocellular carcinoma progression via activating Wnt/ β -catenin signaling. *Mol Oncol*, 2020, 14: 462–483
- 66 Shang A, Wang W, Gu C, et al. Long non-coding RNA HOTTIP enhances IL-6 expression to potentiate immune escape of ovarian cancer cells by upregulating the expression of PD-L1 in neutrophils. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 411
- 67 Yin Z, Zhou Y, Ma T, et al. Down-regulated lncRNA SBF2-AS1 in M2 macrophage-derived exosomes elevates miR-122-5p to restrict XIAP, thereby limiting pancreatic cancer development. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 5028–5038
- 68 Hegde P S, Chen D S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*, 2020, 52: 17–35
- 69 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 373: 23–34
- 70 Neelapu S S, Locke F L, Bartlett N L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2017, 377: 2531–2544
- 71 Johnson L R, Lee D Y, Eacret J S, et al. The immunostimulatory RNA RN7SL1 enables CAR-T cells to enhance autonomous and endogenous immune function. *Cell*, 2021, 184: 4981–4995.e14
- 72 Liu J, Chang J, Jiang Y, et al. Fast and efficient CRISPR/Cas9 genome editing *in vivo* enabled by bioreducible lipid and messenger RNA nanoparticles. *Adv Mater*, 2019, 31: 1902575
- 73 Huang L Z, Saw P E, Yin D, et al. Progress in the tumor environment (TME)-responsive nanocarriers for *in vivo* siRNA delivery (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2020, 50: 1082–1102 [黄林卓, 蔡佩娥, 尹东, 等. 肿瘤微环境响应的纳米载体用于siRNA体内递送研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 1082–1102]
- 74 Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13: 759–780

Roles of long noncoding RNAs in regulating tumor immunity

YANG ShuYao, WANG Ran, LIU Lu & JIN BiLian

Institute of Cancer Stem Cell, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Long noncoding RNAs (lncRNAs) are engaged in many physiological and pathological processes, including stem cell differentiation, growth, and development, senescence and cancer, etc. Recent studies have begun to unravel the roles of lncRNAs in tumor immunity as well. lncRNAs are involved in regulating tumor cells through downregulating tumor antigens, upregulating inhibitory signals, and recruiting immunosuppressive cells. Additionally, the functions and cell fates of immune cells (both innate and adaptive) are influenced by lncRNAs. Furthermore, lncRNAs act as messengers to mediate the communication between tumor and immune cells. In this review, we summarized the functions and mechanisms of lncRNAs in regulating tumor immunity and provided new ideas and strategies for improving the impacts of tumor immunotherapy.

lncRNAs, tumor immunity, tumor immune escape, tumor microenvironment, tumor immunotherapy

doi: [10.1360/SSV-2021-0411](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0411)