

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.002

· 专家论坛 ·

缺氧诱导的lncRNA与肿瘤免疫逃逸

程先硕, 杨之斌, 董坚(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院 结直肠外科, 云南 昆明 650118)



杨之斌 博士、教授、博士生导师, 云南省抗癌协会大肠癌专业委员会副主任委员、中国抗癌协会结直肠癌专业委员会青年委员和云南省外科医师协会委员。主要从事结直肠癌肝转移基础及临床研究, 近期开展结直肠癌免疫检查点抑制剂原发性耐药机制研究, 先后主持国家自然科学基金、云南省科技厅重点项目和面上项目等多项课题研究, 2021年获云南省科技人才计划“名医”称号及研究经费支持。先后荣获云南省科技进步奖一等奖1项、三等奖1项。以第一或通信作者身份先后在 *Cancer Lett*、*Front Immunol* 等国际名刊发表SCI论文10余篇, 中文核心期刊发表论文30余篇, 申请国家发明专利1项。



董坚 博士、教授、博士生导师, 昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院副院长, 享受国务院特殊津贴和云南省特殊津贴, 兼任云南省抗癌协会化疗专业委员会主任委员、云南省干细胞与再生医学协会主任委员等。主要从事结直肠癌、遗传性结直肠癌以及干细胞临床转化等研究, 近期开展结直肠癌先天性免疫耐受相关研究并开展干细胞等多项临床应用研究。先后主持“863”计划、国家自然科学基金面上项目和地区基金项目、云南省科技厅重点研发计划项目等多项课题研究, 以第一或通信作者身份先后在 *Cancer Immunol Immunother*、*Mol Immunol* 等杂志发表SCI论文30余篇, 译著学术专著2部。申请国家发明专利2项。曾获云南省科技进步奖特等奖1项、一等奖2项及其他奖项多项, 2022年荣获“云岭最美科技人”称号。

[摘要] 缺氧和免疫逃逸是肿瘤的两大特征, 缺氧是促进肿瘤发生免疫逃逸的重要因素。近年来的研究结果表明, 缺氧诱导的长链非编码RNA(HIL)是介导缺氧促进免疫逃逸的关键因子, 是肿瘤诊断、治疗和预后评估的潜在标志物, 具有较好的研究和临床转化价值, 有望成为肿瘤免疫治疗的潜在靶点。本文综述了HIL在肿瘤发生发展及预后中最新的研究进展, 讨论了HIL通过诱导上皮间质转化发生、血管生成、肿瘤干细胞形成、糖酵解、免疫细胞浸润、免疫因子释放、干扰抗原提呈机制和免疫检查点表达上调等多种机制诱导肿瘤发生免疫逃逸, 探讨双靶向HIL与免疫检查点的联合肿瘤治疗新策略的可能性及临床意义, 分析了HIL领域中关于普适性和组织特异性关键HIL及其调控肿瘤免疫机制的鉴定、HIL与肿瘤免疫治疗及疗效之间关系的明确, 以及肿瘤联合治疗新策略临床转化的实现等关键问题及可能的解决办法, 为实现靶向HIL与免疫检查点的肿瘤免疫治疗策略提供了理论基础。

[关键词] 肿瘤; 缺氧; 缺氧诱导因子; 长链非编码RNA; 免疫逃逸; 免疫治疗

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)10-0871-08

Hypoxia induced lncRNAs and tumor immune escape

CHENG Xianshuo, YANG Zhibin, DONG Jian (Department of Colorectal Surgery, Yunnan Cancer Hospital & the Third Affiliated Hospital Kunming Medical University, Kunming 650118, Yunnan, China)

[Abstract] Hypoxia and immune escape are two main characteristics of tumors. Hypoxia is an important factor in promoting immune escape of tumors. Recent studies have shown that hypoxia induced lncRNA (HIL) is a key factor mediating hypoxia-promoted immune escape and is a potential marker for the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of tumors. HIL has good research and clinical transformation value and is expected to be a potential treatment target of tumor immunotherapy. In this article, we seek to summarize the latest research progress of HIL in the occurrence, development and prognosis of tumors, analyze various mechanisms of HIL inducing tumor immune escape from the perspectives of epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis, cancer stem cell formation, glycolysis, immune cell infiltration, immune factor release, interfering with antigen presentation and up-regulation of immune checkpoint expression, and discuss the possibility and clinical significance of a new strategy of combined tumor therapy targeting HILs and immune checkpoints. Moreover, we also analyze the possible solutions to the key issues in the field of HIL, such as identification of universal and tissue-specific key HILs and their mechanism in

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项(No. 202101AY070001-167, 202201AY070001-134); 云南省人才计划“名医专项”

[作者简介] 程先硕(1986—), 男, 博士生, 主治医师, 主要从事结直肠癌的基础与临床研究, E-mail: chengxianshuo@sina.com

[通信作者] 董坚, E-mail: 3196259175@qq.com; 杨之斌, E-mail: yzblbab@vip.sina.com

regulating tumor immunity, clarification of the relationship between HIL and treatment efficacy of tumor immunotherapy, and realization of clinical transformation of new strategies of combined tumor therapy. This review provides a theoretical basis for the tumor treatment strategy of targeting HILs and immune checkpoints.

[Key words] tumor; hypoxia; hypoxia-inducible factor (HIF); long noncoding RNA (lncRNA); immune escape; immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(10): 871-878. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.002]

缺氧是肿瘤的重要特征之一。研究结果^[1]表明,缺氧通过缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)的介导及其下游通路的激活而促进肿瘤的侵袭、转移、血管生成和化疗耐药等。长非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是长度大于200 nt的非编码RNA, lncRNA已被证实在多种肿瘤中发挥着促癌或抑癌的作用,也被认为是肿瘤诊断、治疗和预后评估的潜在标志物^[2]。缺氧诱导的lncRNA(hypoxia-induced lncRNA, HIL)已被证明是缺氧促进肿瘤生长、抗凋亡、侵袭、血管生成和肿瘤代谢的关键因子,相关研究丰富了缺氧调控肿瘤生物学行为机制的理论,也为靶向缺氧治疗肿瘤策略新靶点的鉴定提供了思路^[3]。免疫逃逸是肿瘤的另一大特征,在免疫监视下,肿瘤细胞会通过抗凋亡、降低免疫原性和干扰免疫识别系统等一系列机制的激活,打破免疫抑制因素和免疫激活因素之间的平衡。免疫抑制因素的激活可协助肿瘤细胞逃离免疫细胞的杀伤,是导致肿瘤进展和免疫治疗疗效不佳的重要原因^[4]。近年来,越来越多的研究揭示了HIL在诱导肿瘤细胞免疫逃逸中的作用及机制,提示其有望成为肿瘤免疫治疗的潜在靶点。本文阐述了HIL及其在肿瘤免疫逃逸中的作用及机制,讨论了靶向HIL的肿瘤治疗策略及其联合免疫治疗的肿瘤治疗新策略的研究现状,并分析了该领域值得进一步探索的关键问题以及可能的解决办法,可为靶向HIL与免疫检查点的肿瘤免疫治疗策略探索提供理论依据。

1 HIL是肿瘤发生发展中的重要调控因子

由缺氧诱导的lncRNA是缺氧调节肿瘤生物学研究的热点之一^[5]。CHOUDHRY等^[6]对缺氧的非编码和编码转录反应进行全基因组分析发现,HIF可通过与缺氧反应元件结合,促进一系列HIL分子表达^[7]。近年来,NEAT1、HOTAIR、HIF1A-AS2等HIL分子及其在肿瘤进展中的作用及机制已被深入探讨,其主要作用机制包括:(1)HIL促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)发生,如NEAT1通过诱导副斑点组蛋白来调控细胞EMT过程,进而驱动肝细胞癌的发生发展^[8]。lncRNA RP11-390F4.3在HIF-1 α 介导下表达上调,并使EMT核心转录因子Snail、Twist、ZEB1和ZEB2等明显活化,诱导乳腺癌、宫颈癌等多种肿瘤细胞发生EMT^[9]。缺氧诱导上调的GATA6-AS与LOXL2相互作用,促进组蛋白H3K4me3基因甲基化而抑制其表达,抑制血管内皮细胞

HUVEC的间质化^[10]。HIL HOTTIP可通过miR-637/KLK4轴促进肺癌SPC-A-1细胞的增殖、侵袭与EMT而抑制癌细胞凋亡^[11]。(2)HIL促进血管生成。如HIL RAB11B-AS1通过对RNA聚合酶II的募集,增强促血管生成因子VEGFA和血管生成素样蛋白4的表达而有利于微血管形成^[12]。(3)HIL促进干细胞形成。如HIF1A-AS2可以在mRNA水平上稳定高迁移率族蛋白A1(high mobility group protein A1, HMGA1),并通过与DExH盒解旋酶9和胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2, IGF2BP2)相互作用来增加HMGA1蛋白的表达,而HMGA1通过激活Notch信号来维系细胞干性,该机制是调控胶质母细胞瘤干细胞活力和神经球形成能力的关键信号^[13-14]。另有研究结果^[15]发现,HIL KB-1980E6.3可通过招募IGF2BP1使MYC mRNA更稳定,从而促进乳腺癌干细胞的自我更新和肿瘤发生。(4)HIL促进肿瘤能量代谢重编程。如CASC9通过与IGF2BP2结合形成IGF2BP2/CASC9复合物,增加己糖激酶2(hexokinase-2, HK2)的稳定性来驱动胶质母细胞瘤发生糖酵解^[16]。NEAT1可对miR-206和miR-599的吸附作用可增加HK2的水平和乳酸的形成,促进甲状腺癌细胞的糖酵解^[17]。糖酵解产生的乳酸会将肿瘤微环境酸化,导致免疫细胞功能障碍和细胞因子产生的改变,重塑肿瘤微环境,促进肿瘤进展^[18]。(5)HIL促进肿瘤化疗耐药。如LUCAT1高表达提示结肠直肠癌患者的不良预后及对奥沙利铂的耐药,可作为结肠直肠癌患者不良预后的标志物^[19-20]。因此,HIL是肿瘤发生发展的重要调控因子,也是极具研发潜力的肿瘤预后生物标志物或治疗靶点。

2 HIL对肿瘤免疫逃逸的促进作用及其机制

机体抗肿瘤免疫反应是一个高度复杂的级联过程,包含一系列的免疫事件,如肿瘤相关抗原的释放、抗原提呈细胞的处理和提呈、原始T细胞的启动和激活、活化T细胞的运输和迁移,以及增强效应细胞的杀瘤活性等^[21]。免疫激活因素和免疫抑制因素的平衡是调控抗肿瘤免疫的重要因素,然而,大多数肿瘤的免疫微环境被强烈抑制,免疫抑制因素的异常激活最终促进肿瘤细胞发生免疫逃逸^[22]。总之,缺氧会引起一系列lncRNA的改变,而这些改变也被广泛证明参与肿瘤细胞和免疫细胞自身生物学功能改变、肿瘤微环境重塑、免疫细胞浸润和免疫检查点表达的调控等过程,在肿瘤免疫逃逸

过程中发挥重要作用(图1)。SHAO等^[23]通过TCGA、GEO等公共数据库构建了一个基于7种缺氧相关lncRNA(LINC00941、AC022784.1、AC079949.2、LINC00707、AL161431.1、AC010980.2和AC090001.1)用于预测肺腺癌临床预后的模型,通过该模型将患者分为高风险组和低风险组,发现高风险组患者表现为关键免疫检查点(如B7-H3、LAG3、PD-1和PD-L1)的高表达,免疫细胞浸

润分析结果提示高风险组患者呈现显著免疫抑制特征。缺氧条件下诱导的m6A去甲基化酶ALKBH5表达上调,可去除NEAT1上的m6A沉积,促进了NEAT1的活性,导致转录抑制因子SFPQ从IL-8启动子重新定位,最终上调IL-8表达,恢复对肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)的募集,促使肿瘤发生免疫逃逸而进展^[24]。

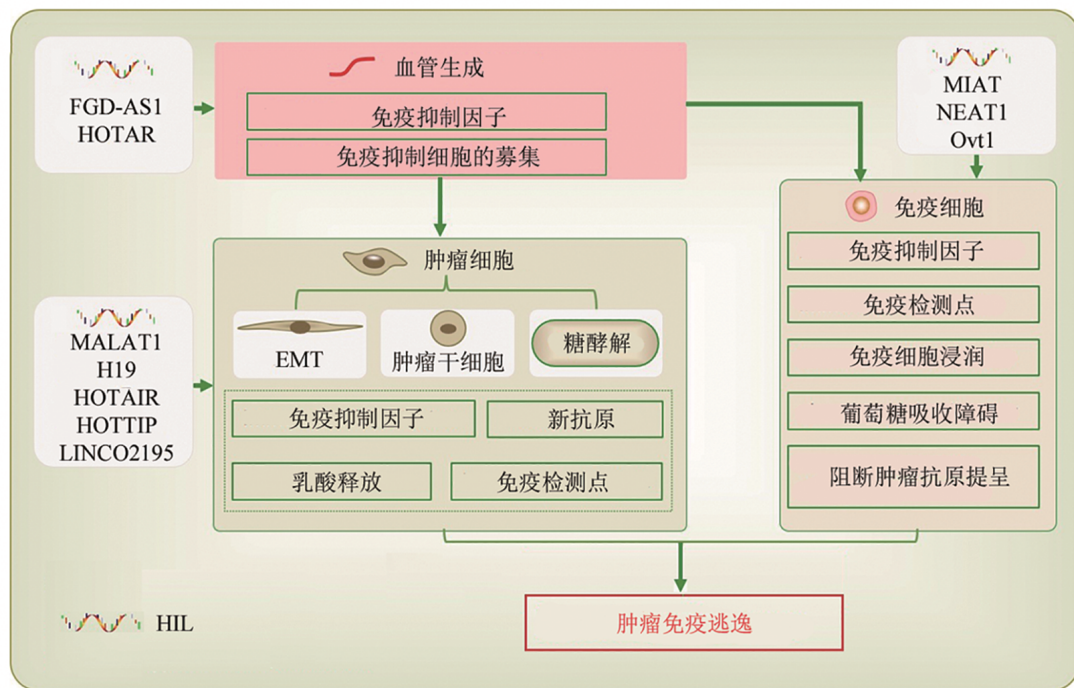


图1 HIL促进肿瘤免疫逃逸的作用及其机制的示意图

2.1 通过诱发EMT介导肿瘤免疫逃逸

研究结果^[25]表明,EMT相关的转录因子如Snail、ZEB1等对免疫抑制因子CCL2等表达的调控是诱导肿瘤微环境中的调节性T(Treg)细胞、TAM和髓源性抑制细胞等调节性免疫细胞浸润、启动免疫逃逸的重要机制;EMT相关的转录因子上调免疫检查点表达是促进免疫逃逸的另一种机制;发生EMT后的间质细胞表型不易被细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)裂解和NK细胞攻击是EMT介导免疫逃逸的第3种机制^[26]。有研究结果^[27]提示,HIL MALAT1可通过海绵吸附miR-195/Ras/ERK信号通路诱导弥漫性大B细胞淋巴瘤发生EMT,并上调PD-L1的表达,减少肿瘤组织中CD8⁺T细胞的浸润,促使弥漫性大B细胞淋巴瘤发生免疫逃逸。

2.2 通过促进微血管生成介导肿瘤免疫逃逸

研究结果^[28]提示,血管内皮生长因子VEGFA和胎盘生长因子都具有免疫抑制特性。肿瘤患者血浆中高水平的VEGFA与DC成熟度降低相关,导致效应T细胞和NK细胞分化受损,促使肿瘤发生免疫逃逸^[29]。XIA等^[30]研

究提示,HIL FGD5-AS1海绵吸附miR-454-3p可上调ZEB1,增加PD-L1和VEGFA的表达,使用沙利度胺可通过FGD5-AS1/miR-454-3p/ZEB1信号轴抑制VEGFA和PD-L1的表达,增加CD8⁺T淋巴细胞浸润,抑制非小细胞肺癌的血管生成和免疫逃逸。HOTAIR已被证实参与多种肿瘤微血管生成的过程^[31];YUAN等^[32]研究提示,HOTAIR通过miR-30a-5p/GRP78/PD-L1信号促使喉鳞状细胞癌发生免疫逃逸,干扰HOTAIR与抗VEGF联合使用可有效治疗喉鳞状细胞癌,间接提示HOTAIR通过激活肿瘤血管生成信号诱导肿瘤发生免疫逃逸的可能。

2.3 通过促进肿瘤干细胞形成介导肿瘤免疫逃逸

肿瘤干细胞具备在免疫监视时的肿瘤启动能力,因此,免疫逃逸是其基本特征。近年来肿瘤免疫领域的研究^[33]提示,肿瘤干细胞还可通过减少肿瘤相关抗原的表达、干扰抗原提呈过程、分泌免疫抑制因子(如TGFβ、IL-6等)、下调NK细胞激活配体和上调NK细胞抑制配体、抑制CTL和NK细胞释放的细胞溶解颗粒,以及上调免疫检查点等多条途径发生免疫逃逸,诱导肿瘤的发生发展、复发和转移。HIL在诱导肿瘤干细胞形成中发

挥着重要的作用。尽管目前没有HIL诱导形成的肿瘤干细胞直接参与免疫逃逸的直接证据,但已有研究证据^[34]显示,部分HIL既能诱导肿瘤干细胞的形成,又能改变肿瘤组织中的免疫微环境,激活免疫逃逸机制,如HOTAIR表达的上调可诱导胃癌细胞发生EMT而促进肿瘤干细胞表型形成。WEI等研究^[35]发现,HOTAIR通过海绵吸收miR-1277-5p,上调COL5A1表达,增加胃癌组织中巨噬细胞的浸润而致胃癌发生免疫逃逸。与胰腺癌干细胞形成相关的HIL MALAT-1也被证明参与了免疫耐受相关DC的形成^[36-37];与卵巢癌干细胞形成相关的HIL HOTTIP通过调节免疫抑制因子IL-6和免疫检查点PD-L1的表达促进卵巢癌发生免疫逃逸^[38-39]。以上的研究证据均提示,HIL可能存在通过促进肿瘤干细胞形成而介导肿瘤发生免疫逃逸的机制,相关的结论仍有待更进一步的研究去明确。

2.4 通过促进糖酵解介导肿瘤免疫逃逸

肿瘤糖酵解使肿瘤微环境中过量乳酸的累积,进而抑制T细胞糖酵解后乳酸的输出和DC乳酸输出,影响DC成熟而产生免疫抑制。除了乳酸酸中毒,发生糖酵解的肿瘤细胞还与增殖的T细胞竞争,以减少T细胞的葡萄糖摄取而干扰其糖酵解,抑制其成熟和免疫功能^[18]。因此,糖酵解肿瘤细胞可有效地干扰免疫细胞的抗肿瘤功能,并实现免疫逃逸。研究结果^[40]表明,敲低HIL H19可通过调节miR-519d-3p/乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A,LDHA)轴来抑制葡萄糖消耗、乳酸产生和胃癌细胞的增殖,H19/miR-519d-3p/LDHA/乳酸轴是调控胃癌组织中 $\gamma\delta$ T细胞、Jurkat细胞和TAM等免疫细胞功能的关键机制,该机制最终诱导胃癌细胞发生免疫逃逸。

2.5 通过调控免疫因子及调节性免疫细胞介导肿瘤免疫逃逸

调节性免疫细胞(包括Treg细胞、Breg细胞和调节性巨噬细胞等)异常激活及其分泌的免疫因子IL-10、IL-2等均已被证明是促进肿瘤细胞发生免疫逃逸的重要因素^[41-42]。HIL的异常表达有助于募集与免疫逃逸密切相关的中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、DC、T细胞和B细胞等免疫细胞,分泌大量免疫抑制因子,促进肿瘤细胞发生免疫逃逸,其中的机制也得到了深刻的阐述。PENG等^[43]通过单细胞测序分析发现,HIL MIAT的表达富集于肝细胞癌组织中FOXP3⁺CD4⁺T细胞、PDCD1⁺CD8⁺T细胞和GZMK⁺CD8⁺T细胞,这些细胞对应的就是调节性免疫细胞Treg细胞和耗竭的CD8⁺T细胞,因此,MIAT在肝细胞癌发生免疫逃逸过程中发挥重要的作用。缺氧可诱导胶质母细胞瘤中m6A去甲基化酶ALKBH5表达,从而消除NEAT1上m6A的沉积,促进NEAT1介导的paraspeckle小体的组装,导致转录抑制因子SFPQ在

IL-8启动子的重新定位,从而上调IL-8的表达,增强TAM的募集,启动免疫逃逸机制,促进肿瘤进展^[24]。缺氧条件下肾小管细胞中银屑病易感性相关RNA基因表达显著上调,其与调节活化正常T细胞表达与分泌的细胞因子相互作用,在募集白细胞、增强炎症反应、急性肾损伤的免疫调控中具有重要的作用^[44],而该机制在肿瘤中是否存在作用仍有待进一步的探索。

2.6 通过干扰肿瘤抗原提呈介导肿瘤免疫逃逸

抗肿瘤免疫细胞毒性高度依赖于肿瘤细胞表达的抗原。肿瘤细胞倾向于扰乱抗原提呈加工机制,使得主要组织相容性复合体I类(MHC-I)分子、蛋白酶体亚单位潜伏膜蛋白,以及与抗原处理相关的转运体提呈出来的肿瘤细胞内可识别的抗原显著减少,肿瘤细胞因此而表现为低免疫原性而发生免疫逃逸^[45]。

在头颈部鳞状细胞癌中,HIL LINC02195已被证明与MHC-I分子的表达呈正向调控关系,并正向调控肿瘤组织中CD8⁺T细胞浸润程度,在头颈部鳞状细胞癌免疫监视中发挥重要作用^[46-47]。HCP5是一种参与适应性和固有免疫的调节性lncRNA,可通过HCP5介导调控HLA-A、HLA-B、HLA-G、HLA-H和MHC-I等免疫相关基因的表达,参与抗原处理和提呈、干扰素调节途径、表观基因组和ceRNA网络的调控,最终导致抗原处理、提呈和识别方面的缺陷,改变T细胞对抗原的识别能力,诱导肿瘤细胞发生免疫逃逸^[48]。而HCP5已被证实诱导胃癌细胞发生EMT、促进侵袭转移中具有重要的作用,因此,HCP5可能通过干扰胃癌肿瘤抗原提呈机制而促进其发生免疫逃逸^[49]。

2.7 通过上调免疫检查点介导肿瘤免疫逃逸

作为免疫抑制性分子,肿瘤细胞中免疫检查点的过表达与效应T细胞表面其对应的受体或配体结合,可抑制酪蛋白激酶2功能、PI3K/AKT和Ras/MEK/ERK信号、T细胞受体(T cell receptor,TCR)信号、T细胞反应,并介导调节性免疫细胞的分化,进而促进免疫逃逸的发生^[50]。研究表明,HOTAIR可通过激活NF- κ B信号途径上调PD-L1的表达,促使神经胶质瘤发生免疫逃逸^[51];HOTTIP通过与c-Jun结合,促使IL-6表达和释放,并导致中性粒细胞中PD-L1表达上调,诱导卵巢癌发生免疫逃逸^[39]。聚合酶I和转录物释放因子可与NEAT1相结合而激活NF- κ B信号,上调PD-L1表达,介导胶质母细胞瘤发生免疫逃逸^[52]。HIF1A-AS2吸附miR-429从而减弱了miR-429对PD-L1表达的抑制作用,促进胃癌的发生^[53]。研究结果^[54]证明,MALAT1/miR-155/CTLA4轴在调控Th1/Th2细胞平衡中具有重要的作用,且MALAT1对CTLA4表达的调控是肝癌细胞发生免疫逃逸和对索拉菲尼(sorafenib)耐药的关键机制^[43]。

3 HIL在肿瘤免疫治疗中的应用价值

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用彻底改变了当代肿瘤的治疗模式,目前已被批准单独或与其他化疗药物、免疫或靶向治疗相结合,应用于50余种不同类型肿瘤的治疗^[55]。ICI治疗最大的优势就是使得某些肿瘤达到长期缓解,显著改善了患者的预后。不幸的是,并非所有肿瘤患者都能从ICI治疗中获益,这主要是由于肿瘤免疫原性的下降和免疫微环境表型的改变。已有研究结果^[56]表明,即使阻断肿瘤免疫逃逸的主要靶点,随着时间的推移,肿瘤细胞会根据治疗方案选择性地表达其他重要靶点而助力肿瘤的生长,从而导致治疗失败。因此,探寻新的靶点与ICI联合治疗对改变目前ICI治疗困境具有重要的意义。

在过去的十年中,人们为实现基于RNA疗法的临床应用做出了巨大努力。临床前研究结果^[57-58]提示,靶向lncRNA在治疗肿瘤疗效及激活抗肿瘤免疫中均可取得较好效果。目前,已开发的靶向lncRNA策略包括两大类^[59]:(1)靶向阻断lncRNA策略,包括使用反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)、siRNA、小分子抑制剂和CRISPR抑制剂(CRISPRi)等;(2)靶向上调lncRNA策略,如激活CRISPR(CRISPRa)。截止目前,美国食品药品监督管理局已经批准了11种ASO^[60]。HU等^[57]通过动物体内实验探索靶向HIL LINK-A与免疫检查点PD-1抑制剂联合治疗乳腺癌的结果显示,靶向HIL与ICI的治疗策略在抑制乳腺肿瘤生长方面表现出协同效应。尽管目前证据尚缺乏,鉴于HIL在肿瘤免疫逃逸中的关键作用以及靶向HIL与免疫检查点的肿瘤免疫治疗策略对抗肿瘤免疫表现出协同效应,靶向HIL与免疫检查点的肿瘤免疫治疗策略可能是治疗肿瘤的有效策略^[61],具有较好的临床转化前景。

4 瓶颈与对策

通过以上阐述,了解了HIL诱导肿瘤发生免疫逃逸的作用及其机制的最新研究进展,讨论了建立靶向HIL与免疫检查点的肿瘤免疫治疗新策略的可能性及临床意义。然而,目前知道的还只是冰山一角,HIL研究领域仍存在很多未知,值得研究人员更进一步去挖掘。

首先,具有普适性和组织特异性HIL及其调控肿瘤免疫的机制尚不十分明确。因此,还有以下关键任务亟须解决:(1)筛选更多诱导肿瘤发生免疫逃逸的HIL;(2)鉴定具有普适性或组织特异性的HIL和不同瘤种的特异性HIL;(3)深入研究HIL调节肿瘤免疫细胞的功能及机制。

其次,HIL与肿瘤免疫治疗及疗效之间的关系尚不明确。建立基于HIL的肿瘤免疫治疗疗效预测模型是

解决这个问题的关键任务;应用单细胞测序和空间转录组技术可使人们更加精准地认识肿瘤细胞亚群及其分布,对预测患者免疫治疗疗效具有重要的指导意义;开展免疫治疗后HIL的检测是明确免疫治疗对肿瘤缺氧微环境的影响,提升靶向HIL与免疫检查点的肿瘤免疫治疗策略疗效和减轻其不良反应的重要内容。

再次,靶向HIL与免疫检查点的肿瘤免疫治疗策略仍处于研究的初始阶段,解决以下问题是实现该策略临床转化的关键:(1)靶向HIL制剂的研发。基于RNA的治疗策略研发及CRISPR/Cas9基因编辑技术等多学科领域协作的新技术应用是实现靶向HIL制剂研发的重要环节;(2)安全有效的靶向HIL制剂的筛选。如上所述,ASO部分试验结果存在较大差异,一些研究报告提示其有效,而另一些研究提示了其有限的疗效或毒性。人源化小鼠衍生的异种移植模型和肿瘤类器官模型是实现筛选安全有效的靶向HIL制剂的重要手段;并且,开展免疫治疗后的HIL检测,可为精确选择HIL靶点、提升疗效和降低不良反应提供重要理论依据;(3)靶向HIL制剂高效输送系统的建立。纳米机器人是一种可供选择的自主性药物载体,是实现靶向药物输送系统的重要技术,实现纳米机器人与靶向HIL制剂的结合可有效建立靶向HIL制剂的输送系统^[62]。

总之,临床前研究提示了靶向HIL与免疫检查点的肿瘤免疫治疗新策略的广阔前景,然而相关领域研究尚处于初始阶段。HIL的产生及其发挥作用是一个复杂的生物学网络,鉴定具有普适性和组织特异性的关键HIL,并明确其诱导肿瘤免疫逃逸的作用机制,对实现靶向HIL与免疫检查点的肿瘤免疫治疗新策略的临床转化、推进肿瘤的精准治疗具有重要的科学意义。

[参考文献]

- [1] ABOU KHOUZAM R, BRODACEWSKA K, FILIPIAK A, *et al.* Tumor hypoxia regulates immune escape/invasion: influence on angiogenesis and potential impact of hypoxic biomarkers on cancer therapies[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 613114[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7854546/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.613114.
- [2] NANDWANI A, RATHORE S, DATTA M. LncRNAs in cancer: regulatory and therapeutic implications[J]. *Cancer Lett*, 2021, 501: 162-171. DOI:10.1016/j.canlet.2020.11.048.
- [3] PENG P H, HSU K W, CHIEH-YU LAI J, *et al.* The role of hypoxia-induced long noncoding RNAs (lncRNAs) in tumorigenesis and metastasis[J/OL]. *Biomed J*, 2021, 44(5): 521-533[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8640553/>. DOI: 10.1016/j.bj.2021.03.005.
- [4] ZHANG Z J, HUANG Q C, YU L, *et al.* The role of miRNA in tumor immune escape and miRNA-based therapeutic strategies[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 807895[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8640553/>.

- gov/pmc/articles/PMC8803638/. DOI:10.3389/fimmu.2021.807895.
- [5] KUO T C, KUNG H J, SHIH J W. Signaling in and out: long-noncoding RNAs in tumor hypoxia[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 59[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201962/>. DOI: 10.1186/s12929-020-00654-x.
- [6] CHOUDHRY H, SCHÖDEL J, OIKONOMOPOULOS S, *et al.* Extensive regulation of the non-coding transcriptome by hypoxia: role of HIF in releasing paused RNAPol2[J/OL]. *EMBO Rep*, 2014, 15(1): 70-76 [2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3983684/>. DOI:10.1002/embr.201337642.
- [7] WANG Y C, YAO J, MENG H Y, *et al.* A novel long non-coding RNA, hypoxia-inducible factor-2 α promoter upstream transcript, functions as an inhibitor of osteosarcoma stem cells *in vitro*[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2534-2540. DOI:10.3892/mmr.2014.3024.
- [8] XU X C, ZHANG Y, WANG X, *et al.* Substrate stiffness drives epithelial to mesenchymal transition and proliferation through the NEAT1-wnt/ β -catenin pathway in liver cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 12066[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8584463/>. DOI:10.3390/ijms222112066.
- [9] PENG P H, CHIEH-YU LAI J, HSU K W, *et al.* Hypoxia-induced lncRNA RP11-390F4.3 promotes epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis through upregulating EMT regulators[J]. *Cancer Lett*, 2020, 483: 35-45. DOI:10.1016/j.canlet.2020.04.014.
- [10] NEUMANN P, JAÉ N, KNAU A, *et al.* The lncRNA GATA6-AS epigenetically regulates endothelial gene expression via interaction with LOXL2[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 237[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770451/>. DOI: 10.1038/s41467-017-02431-1.
- [11] 张东伟, 蓝冰, 蔡双启, 等. lncRNA HOTTIP 通过 miR-637/CLK4 轴促进肺癌 SPC-A-1 细胞的恶性生物学行为[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(10): 961-968. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.10.002.
- [12] NIU Y L, BAO L, CHEN Y, *et al.* HIF2-induced long noncoding RNA RAB11B-AS1 promotes hypoxia-mediated angiogenesis and breast cancer metastasis[J/OL]. *Cancer Res*, 2020, 80(5): 964-975[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7056556/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1532.
- [13] MINEO M, RICKLEFS F, ROOJ A K, *et al.* The long non-coding RNA HIF1A-AS2 facilitates the maintenance of mesenchymal glioblastoma stem-like cells in hypoxic niches[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(11): 2500-2509. DOI:10.1016/j.celrep.2016.05.018.
- [14] CHEN X L, LIU M H, MENG F P, *et al.* The long noncoding RNA HIF1A-AS2 facilitates cisplatin resistance in bladder cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 243-252. DOI:10.1002/jcb.27327.
- [15] ZHU P P, HE F, HOU Y X, *et al.* A novel hypoxic long noncoding RNA KB-1980E6.3 maintains breast cancer stem cell stemness *via* interacting with IGF2BP1 to facilitate c-Myc mRNA stability[J/OL]. *Oncogene*, 2021, 40(9): 1609-1627[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7932928/>. DOI:10.1038/s41388-020-01638-9.
- [16] LIU H J, QIN S, LIU C Q, *et al.* m⁶A reader IGF2BP2-stabilized CASC9 accelerates glioblastoma aerobic glycolysis by enhancing HK2 mRNA stability[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 292[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8514511/>. DOI: 10.1038/s41420-021-00674-y.
- [17] TAN X R, WANG P, LOU J L, *et al.* Knockdown of lncRNA NEAT1 suppresses hypoxia-induced migration, invasion and glycolysis in anaplastic thyroid carcinoma cells through regulation of miR-206 and miR-599[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 132[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178727/>. DOI: 10.1186/s12935-020-01222-x.
- [18] GANAPATHY-KANNIAPPAN S. Linking tumor glycolysis and immune evasion in cancer: emerging concepts and therapeutic opportunities[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 212-220. DOI:10.1016/j.bbcan.2017.04.002.
- [19] HUAN L, GUO T A, WU Y J, *et al.* Hypoxia induced LUCAT1/PTBP₁ axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 11[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971890/>. DOI:10.1186/s12943-019-1122-z.
- [20] 白易, 李仲珉, 张雅敏, 等. 长链非编码 RNA LUCAT1 在恶性肿瘤中作用及机制的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(3): 239-244. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2022.03.011.
- [21] SHI Y Y, TOMCZAK K, LI J E, *et al.* Next-generation immunotherapies to improve anticancer immunity[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 566401[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831045/>. DOI:10.3389/fphar.2020.566401.
- [22] YI M, XU L P, JIAO Y, *et al.* The role of cancer-derived microRNAs in cancer immune escape[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 25[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103070/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00848-8.
- [23] SHAO J, ZHANG B Q, KUAI L, *et al.* Integrated analysis of hypoxia-associated lncRNA signature to predict prognosis and immune microenvironment of lung adenocarcinoma patients[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6186-6200. DOI:10.1080/21655979.2021.1973874.
- [24] DONG F, QIN X Y, WANG B F, *et al.* ALKBH5 facilitates hypoxia-induced paraspeckle assembly and IL8 secretion to generate an immunosuppressive tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(23): 5876-5888. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-21-1456.
- [25] CORTÉS M, SANCHEZ-MORAL L, DE BARRIOS O, *et al.* Tumor-associated macrophages (TAMs) depend on ZEB1 for their cancer-promoting roles[J/OL]. *EMBO J*, 2017, 36(22): 3336-3355[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686549/>. DOI: 10.15252/emj.201797345.
- [26] JIANG Y Y, ZHAN H X. Communication between EMT and PD-L1 signaling: new insights into tumor immune evasion[J]. *Cancer Lett*, 2020, 468: 72-81. DOI:10.1016/j.canlet.2019.10.013.
- [27] WANG Q M, LIAN G Y, SONG Y, *et al.* lncRNA MALAT1 promotes tumorigenesis and immune escape of diffuse large B cell lymphoma by sponging miR-195[J]. *Life Sci*, 2019, 231: 116335. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.03.040.
- [28] ALBONICI L, GIGANTI M G, MODESTI A, *et al.* Multifaceted role of the placental growth factor (PlGF) in the antitumor immune response and cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2970. DOI: 10.3390/ijms20122970.
- [29] LAPEYRE-PROST A, TERME M, PERNOT S, *et al.* Immunomodulatory activity of VEGF in cancer[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2017, 330: 295-342. DOI:10.1016/bs.iremb.2016.09.007.
- [30] XIA Y, WANG W C, SHEN W H, *et al.* Thalidomide suppresses angiogenesis and immune evasion *via* lncRNA FGD5-AS1/miR-454-3p/ZEB1 axis-mediated VEGFA expression and PD-1/PD-L1 checkpoint in NSCLC[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 349: 109652. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109652.

- [31] ZHANG J, QIU W Q, ZHU H Y, *et al.* HOTAIR contributes to the carcinogenesis of gastric cancer *via* modulating cellular and exosomal miRNAs level[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 780. DOI: 10.1038/s41419-020-02946-4.
- [32] YUAN X W, SHEN Q H, MA W X. Long noncoding RNA Hotair promotes the progression and immune escape in laryngeal squamous cell carcinoma through microRNA-30a/GRP78/PD-L1 axis[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 5141426. DOI:10.1155/2022/5141426.
- [33] TSUCHIYA H, SHIOTA G. Immune evasion by cancer stem cells[J/OL]. *Regen Ther*, 2021, 17: 20-33[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7966825/>. DOI:10.1016/j.reth.2021.02.006.
- [34] KANG S, PARK M, CHO J Y, *et al.* Tumorigenic mechanisms of estrogen and Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A in estrogen receptor α -positive diffuse-type gastric adenocarcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(4): 678-696. DOI:10.1007/s10120-022-01290-0.
- [35] WEI Z J, CHEN L, MENG L, *et al.* LncRNA HOTAIR promotes the growth and metastasis of gastric cancer by sponging miR-1277-5p and upregulating COL5A1[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(6): 1018-1032. DOI:10.1007/s10120-020-01091-3.
- [36] JIAO F, HU H, HAN T, *et al.* Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4): 6677-6693[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424983/>. DOI:10.3390/ijms16046677.
- [37] ZHANG Y X, ZHANG G F, LIU Y L, *et al.* GDF15 regulates malat-1 circular RNA and inactivates NF κ B signaling leading to immune tolerogenic DCs for preventing alloimmune rejection in heart transplantation[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2407[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6218625/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02407.
- [38] DONG Y J, FENG W, LI Y. HOTTIP-miR-205-ZEB2 axis confers cisplatin resistance to ovarian cancer cells[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 707424[2022-06-30]. DOI:10.3389/fcell.2021.707424.
- [39] SHANG A Q, WANG W W, GU C Z, *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]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 411. DOI:10.1186/s13046-019-1394-6.
- [40] SUN L Q, LI J T, YAN W Y, *et al.* H19 promotes aerobic glycolysis, proliferation, and immune escape of gastric cancer cells through the microRNA-519d-3p/lactate dehydrogenase A axis[J/OL]. *Cancer Sci*, 2021, 112(6): 2245-2259[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8177792/>. DOI:10.1111/cas.14896.
- [41] BORGERS J S W, HEIMOVAARA J H, CARDONICK E, *et al.* Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): e550-e561. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00525-8.
- [42] CHE Y X, YANG Y, SUO J G, *et al.* Induction of systemic immune responses and reversion of immunosuppression in the tumor microenvironment by a therapeutic vaccine for cervical cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2651-2664. DOI:10.1007/s00262-020-02651-3.
- [43] PENG L R, CHEN Y Y, OU Q P, *et al.* LncRNA MIAT correlates with immune infiltrates and drug reactions in hepatocellular carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 107071. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107071.
- [44] YU T M, PALANISAMY K, SUN K T, *et al.* RANTES mediates kidney ischemia reperfusion injury through a possible role of HIF-1 α and lncRNA PRINS[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18424[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4698731/>. DOI: 10.1038/srep18424.
- [45] RESTIFO N P, ESQUIVEL F, KAWAKAMI Y, *et al.* Identification of human cancers deficient in antigen processing[J/OL]. *J Exp Med*, 1993, 177(2): 265-272[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1950463/>. DOI:10.1084/jem.177.2.265.
- [46] YANG C F, ZHENG X. Identification of a hypoxia-related lncRNA biomarker signature for head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 6775496[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8791745/>. DOI:10.1155/2022/6775496.
- [47] LI H, XIONG H G, XIAO Y, *et al.* Long non-coding RNA LINC02195 as a regulator of MHC I molecules and favorable prognostic marker for head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 615[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7218046/>. DOI:10.3389/fonc.2020.00615.
- [48] KULSKI J K. Long noncoding RNA HCP5, a hybrid HLA class I endogenous retroviral gene: structure, expression, and disease associations [J/OL]. *Cells*, 2019, 8(5): E480[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562477/>. DOI:10.3390/cells8050480.
- [49] GAO M, LIU L Y, YANG Y D, *et al.* LncRNA HCP5 induces gastric cancer cell proliferation, invasion, and EMT processes through the miR-186-5p/WNT5A axis under hypoxia[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 663654[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8226141/>. DOI:10.3389/fcell.2021.663654.
- [50] SALMANINEJAD A, VALILOU S F, SHABGAH A G, *et al.* PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 16824-16837. DOI:10.1002/jcp.28358.
- [51] WANG Y F, YI K K, LIU X, *et al.* HOTAIR up-regulation activates NF- κ B to induce immunoescape in gliomas[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 785463[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8649724/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.785463.
- [52] YI K K, CUI X T, LIU X, *et al.* PTRF/cavin-1 as a novel RNA-binding protein expedites the NF- κ B/PD-L1 axis by stabilizing lncRNA NEAT1, contributing to tumorigenesis and immune evasion in glioblastoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 802795[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8778801/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.802795.
- [53] MU L S, WANG Y L, SU H L, *et al.* HIF1A-AS2 promotes the proliferation and metastasis of gastric cancer cells through miR-429/PD-L1 axis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(12): 4314-4325. DOI: 10.1007/s10620-020-06819-w.
- [54] LIANG Z J, TANG F L. The potency of lncRNA MALAT1/miR-155/CTLA4 axis in altering Th1/Th2 balance of asthma[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20190397. DOI:10.1042/BSR20190397.
- [55] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, *et al.* Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2022, 185(3): 576. DOI:10.1016/j.cell.2022.01.008.
- [56] AKTAR N, YUETING C, ABBAS M, *et al.* Understanding of immune escape mechanisms and advances in cancer immunotherapy[J/OL]. *J Oncol*, 2022, 2022: 8901326[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8989557/>. DOI:10.1155/2022/8901326.
- [57] HU Q S, YE Y Q, CHAN L C, *et al.* Oncogenic lncRNA downregulates cancer cell antigen presentation and intrinsic tumor suppression[J/OL]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 835-851[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8989557/>.

- nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6619502/. DOI: 10.1038/s41590-019-0400-7.
- [58] NI W, MO H, LIU Y Y, *et al.* Targeting cholesterol biosynthesis promotes anti-tumor immunity by inhibiting long noncoding RNA SNHG29-mediated YAP activation[J/OL]. *Mol Ther*, 2021, 29(10): 2995-3010[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8530930/>. DOI:10.1016/j.ymthe.2021.05.012.
- [59] HU Q S, EGRANOV S D, LIN C R, *et al.* Long noncoding RNA loss in immune suppression in cancer[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2020, 213: 107591[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434710/>. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107591.
- [60] WINKLE M, EL-DALY S M, FABBRI M, *et al.* Noncoding RNA therapeutics - challenges and potential solutions[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 629-651[2022-06-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8212082/>. DOI:10.1038/s41573-021-00219-z.
- [61] ZHOU Y W, ZHU Y J, XIE Y, *et al.* The role of long non-coding RNAs in immunotherapy resistance[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1292. DOI: 10.3389/fonc.2019.01292.
- [62] WANG J, LI Y Y, NIE G J. Multifunctional biomolecule nanostructures for cancer therapy[J]. *Nat Rev Mater*, 2021, 6: 766-783. DOI:10.1038/s41578-021-00315-x.

[收稿日期] 2022-07-01

[修回日期] 2022-09-19

[本文编辑] 党瑞山, 沈志超