

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.001

· 专家论坛 ·

## 肿瘤免疫治疗新视角：RUNX的作用与意义

刘颖婷, 蒋敬庭(苏州大学 附属第三医院肿瘤生物诊疗中心 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心 细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)



**蒋敬庭** 博士、教授、博士生导师, 俄罗斯工程院外籍院士。现任苏州大学细胞治疗研究院院长、江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心主任, 江苏省肿瘤治疗学重点学科带头人。曾获国务院政府特殊津贴专家, 江苏省有突出贡献中青年专家、江苏省最美科技工作者等荣誉称号。长期致力于肿瘤生物治疗的临床与转化研究。兼任江苏省生物技术协会副理事长、中国研究型医院学会生物治疗学专业委员会副主任委员、中国医药生物技术协会临床应用专业委员会副主任委员、江苏省免疫学会肿瘤免疫专业委员会主任委员、江苏省研究型医院学会生物治疗学专业委员会主任委员等职。主持国家重点研发计划、国家科技支撑计划、海外合作项目、国家自然科学基金面上项目等18项基金项目, 获科技成果奖励31项, 发表学术论文577篇, 其中SCI收录282篇, 获国家专利26项。医学领域H指数全球排名前1%; 2021、2022、2023年连续入选肿瘤学领域中国高被引学者“全球前2%顶尖科学家”榜单。

**摘要** RUNX属于转录因子家族, 是哺乳动物发育过程中不可或缺的调控因子, 在哺乳动物的细胞增殖、分化、谱系发育、成骨和神经形成中发挥重要作用。围绕RUNX的研究已揭示了其功能的多样性以及在肿瘤发生发展过程中的功能。RUNX家族成员在不同类型的肿瘤中具有不同的作用, 与肿瘤微环境中的各组分也有不同程度的关联。RUNX家族成员可以调节肿瘤微环境中CD4<sup>+</sup>辅助性T(Th)细胞和CD8<sup>+</sup>细胞毒性T细胞(CTL)的谱系发育分化, 调控组织驻留T淋巴细胞的表型、分化和存活, 驱动NK细胞的增殖活化和组织驻留。RUNX家族缺失会导致MDSC的增殖和成熟活化, 从而诱导肿瘤免疫抑制微环境的产生。RUNX家族成员的表达也与肿瘤微环境中肿瘤相关成纤维细胞(CAF)的浸润程度、不同免疫细胞的浸润、免疫检查点基因表达和药物敏感性显著相关, 它们可作为潜在的肿瘤预后标志物和免疫治疗靶点, 与CAR-T细胞疗法的联用具有很大的应用前景。本文从RUNX的基本结构和功能研究及其参与调控肿瘤免疫和微环境中各类组分的作用进展进行综述, 旨在为未来以RUNX为主要靶点的肿瘤免疫治疗提供新的视角。

**关键词** RUNX; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 生物学功能

**中图分类号** R730.51 **文献标识码** A **文章编号** 1007-385x(2024)06-0541-11

## A new perspective on tumor immunotherapy: the role and significance of RUNX

LIU Yingting, JIANG Jingting (Tumor Biological Diagnosis and Treatment Center, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Tumor Immunotherapy Engineering and Technology Research Center, Cell Therapy Research Institute, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

**Abstract** RUNX, a member of transcription factor family, plays an important role in the regulation of mammalian cell proliferation, differentiation, lineage development, osteogenesis and neurogenesis. The studies of RUNX have revealed the diversity of its function and its role in tumor genesis and progression. RUNX family members have different functional manifestations in different types of tumors and have different levels of association with various components in the tumor microenvironment. RUNX family members regulate the lineage development and differentiation of CD4<sup>+</sup> helper T (Th) cells and CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in the tumor microenvironment, modulate the phenotype, differentiation, and survival of tissue-resident T-lymphocytes, and drive the proliferation activation and tissue-resident of NK-cells. RUNX family deletion leads to MDSC proliferation and maturation activation, which induces a tumor immunosuppressive microenvironment. The expression of RUNX family members also significantly correlates

**基金项目** 国家自然科学基金(No. 32270955, No. 81972869); 江苏省重点研发计划专项资金项目(No. BE2022719); 江苏省自然科学基金(No. BK20211065); 江苏省医学重点学科基金(No. YXZDXK202236); 江苏省研究生科研与实践创新计划(No. KYCX23\_3265); 常州市卫生健康委员会重大科技项目(No. ZD202329); 常州市卫生健康委员会青苗工程项目(No. CZQM2020044)

**作者简介** 刘颖婷(1990—), 女, 博士生, 助理研究员, 主要从事肿瘤免疫治疗及细胞分子生物学的研究。E-mail: liuyingting@suda.edu.cn

**通信作者** 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

with the degree of infiltration of tumor-associated fibroblasts (CAFs) in the tumor microenvironment, the infiltration of different immune cells, immune checkpoint gene expression, and drug sensitivity, which could serve as potential prognostic markers of tumors and as targets for tumor immunotherapy, and the combination with CAR-T cell therapy has great potential for application. This review focuses on the basic structure and function of RUNX and its role in the regulation of various components in tumor immunity and microenvironment, aiming to provide a new perspective for tumor immunotherapy with RUNX as the main target in the future.

**[Key words]** RUNX; tumor microenvironment (TME); immunocyte; biological function

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(6): 541-551. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.001]

Runt相关转录因子(Runt-related transcription factor, RUNX)作为胚胎发育中的调节因子,对引导细胞分化,调节细胞周期、增殖、生长衰老、造血生成和成骨分化有重要意义<sup>[1-3]</sup>。RUNX家族成员功能失调会导致包括肿瘤在内的多种疾病。RUNX家族中的每个成员均可直接参与到肿瘤发生发展的多个阶段,包括肿瘤细胞增殖、凋亡和转移等,提示其能成为肿瘤诊断治疗的潜在目标<sup>[4-5]</sup>。RUNX在肿瘤中发挥功能不同,其突变和失活谱也有差异,本文将围绕RUNX家族的基本结构和功能,及其在调控肿瘤微环境(TME)中各类组分的作用的研究进展进行综述,旨在为肿瘤免疫和靶向治疗提供新依据。

### 1 RUNX的结构与生物学功能

RUNX家族基因有三个成员RUNX1(AML1,CBFA2)、RUNX2(AML3,CBFA1)和RUNX3(AML2,CBFA3)(描述同时适用于人和小鼠时使用RUNX,仅涉及小鼠时使用Runx表示),分别定位于人染色体21q22.12、6p21和1p36.1,以及小鼠染色体16、17和4<sup>[6]</sup>。这些基因在哺乳动物中保留了广泛的结构相似性,所有的外显子都高度保守,其中RUNX3片段最短,外显子最少。在结构上,RUNX基因都由起始位点远端(P1)和近端(P2)两个启动子转录调节,启动子在不同的分化阶段被触发,产生不同氨基端的蛋白质异构体。P1的N端一般以MDS(D/N)序列开头,而P2一般以MRIPV基序开头。RUNX转录本的选择

性剪接也改变了这些异构体的性质。这些蛋白异构体的表达模式具有时间依赖性、非冗余性和细胞类型特异性的特点。

每个RUNX蛋白N端都有一个高度保守的DNA结合结构域(称为RUNT结构域,runt-homology domain)和一个发散的C端,包含反式激活结构域(transactivation domain, AD)、抑制结构域(inhibitory domain, ID)、核定位信号和阻遏蛋白基序。由于RUNT结构域对DNA亲和力较弱,需要与核心结合因子-β亚基(core binding factor-β subunit, CBFβ)结合形成二聚体,稳定RUNX与DNA基序5'-PuACPuCA-3'的相互作用,增强转录活性(图1A)。RUNX的C端是蛋白质相互作用的支架,也是蛋白多样性的基础,起转录抑制剂或激活剂作用。除CBFβ外,与RUNX相互作用的蛋白质还有转录因子ETS家族成员、KLF4、NFAT、AP-1、STAT5等。RUNX还可与蛋白质修饰因子结合,如组蛋白去乙酰化酶(HDAC)、多梳抑制复合物1(polycomb repressive complex 1, PRC1)、转录共激活子P300乙酰化转移酶、乳头状瘤病毒结合因子等<sup>[7]</sup>,增强转录活性(图1B)。与其他转录因子一样,RUNX蛋白可受到翻译后修饰,包括磷酸化、甲基化、乙酰化、糖基化和泛素化等,这些修饰影响RUNX蛋白的定位、稳定性、对DNA的亲和力及与其他蛋白之间相互作用的能力。RUNX蛋白可结合浓缩的染色质,促使其开放而募集其他的转录因子。

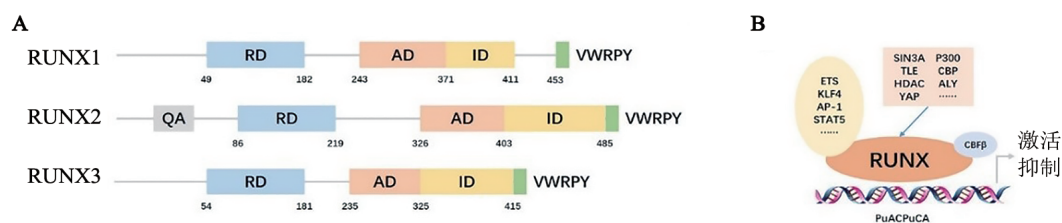


图1 RUNX蛋白结构(A)与生物学作用(B)

RUNX蛋白的功能依赖于细胞背景,并受到转化生长因子-β(TGF-β)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、WNT、hedgehog、Notch、受体酪氨酸激酶6、Yes相关蛋白1(Yes-related protein 1, YAP1)等通路调控,与主要的发

育途径相关。基因敲除研究证实,RUNX1对造血系统的形成和维持不可或缺,Runx1缺失的小鼠胚胎会由于中枢神经出血和造血系统衰竭而在子宫内死亡,RUNX1与人类白血病和骨髓增生异常显著相关<sup>[8]</sup>。RUNX2对成骨和软骨细胞的分化至关重要,Runx2缺

失或突变的小鼠出生后会由于骨化失败和无法呼吸而立即死亡<sup>[9]</sup>,RUNX2被认为与人骨肉瘤的发生发展相关。RUNX3在神经和胸腺发生、形成的过程中发挥重要作用,且与胃上皮细胞发育相关,Runx3缺失的小鼠多数在出生不久死于胃上皮增生,存活的小鼠多会自发形成炎症性肠炎,同时RUNX3在多种实体瘤中的失活也已被确定为一个重要的致癌因素<sup>[10]</sup>。

## 2 TME中的RUNX

TME是一个复杂的、高度异质性的动态系统,除肿瘤细胞和营养支持的血管外,还包括多种类型的免疫细胞(T细胞、B细胞、巨噬细胞、NK细胞等)、基质细胞(成纤维细胞等)、胞外基质及其间的可溶性介质(生长因子、趋化因子等)。正常情况下,免疫细胞在肿瘤免疫监测过程中识别和摧毁新生的肿瘤细胞,但在TME的作用下,它们可从肿瘤破坏性模式转为肿瘤促进模式,是TME中的“双刃剑”。此外,TME中的血管系统和胞外基质等都能影响药物在肿瘤中的分布和渗透,TME中呈现的免疫抑制状态是导致包括免疫治疗在内的多种治疗手段失败的重要原因之一。

### 2.1 RUNX与TME中的“抗癌主力军”——T细胞和NK细胞

#### 2.1.1 RUNX与CD4<sup>+</sup> Th细胞和CD8<sup>+</sup> CTL

RUNX家族对包括T细胞在内的各类造血细胞的谱系鉴定至关重要<sup>[11]</sup>。胸腺T细胞发育过程中,未成熟的CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性胸腺细胞发育为CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Th细胞和CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> CTL,Th细胞和CTL是外周T细胞的两个主要亚群,Th细胞激活和协调免疫应答,而CTL则是杀死肿瘤细胞的主要力量。RUNX1和RUNX3在促进未成熟的CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性胸腺细胞发育为成熟的CD4<sup>+</sup>Th细胞和CD8<sup>+</sup>CTL的过程中起重要的调控作用。RUNX1通过调节T细胞受体β链(T cell receptor β chain, Tcrb)等的表达来控制未成熟T细胞从双阴性(double-negative, DN)到双阳性(double-positive, DP)群体的转变。胸腺发育的过程中,RUNX1可瞬时抑制DN胸腺细胞中CD4与基因座中的沉默子顺式元件的结合。在DP阶段,RUNX1和RUNX3通过抑制转录因子ThPOK和CD4基因,参与CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup>单阳性细胞定型。在成熟CD8<sup>+</sup>T细胞中,RUNX1和RUNX3协同抑制CD4基因表达。在DP阶段抑制RUNX1会导致群体偏向CD8<sup>+</sup>T细胞,而RUNX3缺乏将会导致CD8<sup>+</sup>CTL的数量减少和功能受损<sup>[12]</sup>。虽然在CD8<sup>+</sup>T细胞发育的过程中,RUNX3是启动CD4沉默的重要原因,但CD4和其他Th细胞谱系基因的沉默机制有待研究。

肿瘤免疫治疗的主要目标之一是通过最小化肿

瘤诱导的负因子来挽救和/或维持效应CD8<sup>+</sup>T细胞功能。RUNX家族蛋白建立了CD8<sup>+</sup>CTL的核心转录程序。RUNX3作为上游转录因子,可直接结合到穿孔素(perforin 1, Prf1)和Eomes(T-box蛋白的一种)的顺式调控区域,驱动活化CD8<sup>+</sup>CTL细胞的基因表达程序<sup>[13]</sup>。RUNX3缺失会使胸腺CD8<sup>+</sup>T发育严重受损,不能诱导Prf1和颗粒酶B(granzyme B, Gzmb)的表达,重新刺激也不能有效产生IFN-γ、TNF和IL-2。因此,在受抗原受体刺激的CD8<sup>+</sup>T细胞中,RUNX3对建立CTL标志性的细胞毒性效应功能、促进其在TME中对肿瘤的清除至关重要<sup>[1]</sup>。除RUNX1和RUNX3外,RUNX2也影响记忆性CD8<sup>+</sup>T细胞的发育<sup>[14]</sup>。在急性淋巴细胞性脉络膜脑膜炎病毒的小鼠感染模型中发现,RUNX2对长期记忆CD8<sup>+</sup>T细胞持久性的维持非常重要,T细胞中RUNX2缺失导致KLRG1<sup>lo</sup>CD127<sup>hi</sup>记忆前体细胞数量减少,而对KLRG1<sup>hi</sup>CD127<sup>lo</sup>末端效应细胞群没有影响<sup>[14]</sup>。

RUNX家族在CD4<sup>+</sup>Th细胞和CD8<sup>+</sup>CTL的谱系发育及分化效应方面均有重要的调节作用,但目前对于RUNX家族成员如何提升TME中的T细胞功能从而治疗肿瘤的相关研究较少。现已发现,RUNX1、RUNX3在幼稚CD8<sup>+</sup>T细胞中表达,而包括RUNX2在内的RUNX家族所有成员均能在经历过抗原刺激的CD8<sup>+</sup>T细胞中表达,似乎可以控制体内效应T细胞(effector T cell, T<sub>eff</sub>)和记忆T细胞(memory T cell, T<sub>mem</sub>)的分化,但对于RUNX家族如何调控T<sub>eff</sub>和T<sub>mem</sub>分化从而进一步产生杀伤肿瘤的效应功能的机制,尚未有定论,值得进一步探讨。

#### 2.1.2 RUNX与组织驻留T细胞(resident memory T cell, T<sub>RM</sub>)

组织T<sub>RM</sub>是近年发现的一类记忆性CD8<sup>+</sup>T细胞亚群,持续存在于皮肤、肺和肠上皮组织中,不参与循环。其标志为表达整合素CD103[αE(CD103)]、CD49a(VLA-1或α1β1)整联蛋白和C型凝集素CD69。T<sub>RM</sub>表现出细胞毒性特征,高表达Gzmb、IFN-γ和TNF-α,可释放穿孔素和颗粒酶直接裂解被感染的细胞和肿瘤细胞。在自发和移植肿瘤模型中,天然T<sub>RM</sub>或肿瘤疫苗诱导的T<sub>RM</sub>能直接控制肿瘤生长。T<sub>RM</sub>也表达PD-1、CTLA-4等免疫检查点受体。因此,T<sub>RM</sub>承担TME中免疫监视的重要部分,其更高层次的浸润与临床预后正相关<sup>[15-16]</sup>,肿瘤疫苗或其他免疫疗法对T<sub>RM</sub>的诱导对治疗的疗效尤为重要<sup>[15]</sup>。

RUNX家族在T<sub>RM</sub>驻留表型的转录调控层面发挥非常重要的作用,尤其是RUNX3,被认为是CD8<sup>+</sup>T<sub>RM</sub>发育的中央调节器<sup>[17-18]</sup>。T<sub>RM</sub>的整合素CD103是RUNX3的靶基因,RUNX3在抑制CD4或CD8单阳性T细胞发育表型

过程中诱导CD103的表达具有重要意义,而CD103能与上皮细胞中E-cadherin结合,介导 $T_{RM}$ 的黏附和组织的组织驻留<sup>[19]</sup>。CD103主要在 $CD8^+$  T细胞上表达,在多数 $CD4^+$  T细胞上缺失, $CD4^+$   $T_{RM}$ 的形成和驻留可能是共同表达的RUNX1和RUNX3基于CD103非依赖途径调控TGF- $\beta$ 转录网络的结果<sup>[20-21]</sup>。

RUNX的功能丧失或变异将导致KLRG1<sup>hi</sup>CD127<sup>hi</sup>双阳性效应细胞(double positive effector cell, DPEC)的形成急剧减少甚至完全缺失。 $T_{RM}$ 的减少,会导致免疫调节紊乱、肠道生态失调和炎症,TME中长期暴露于肿瘤抗原和抑制因子下的 $T_{RM}$ 会发生耗竭和功能失调,其抗肿瘤效应功能被削弱<sup>[22]</sup>。上调特定RUNX的表达,能增强 $CD8^+$   $T_{RM}$ 的分化和存活,从而提高抗肿瘤疗效<sup>[23]</sup>。如在过继性T细胞治疗黑色素瘤小鼠模型中,RUNX3缺失的 $CD8^+$ 肿瘤浸润T细胞不能在肿瘤中积累,加速了肿瘤生长和小鼠死亡,相反,RUNX3的过表达则增强了肿瘤特异性 $CD8^+$  T细胞的丰度,抑制肿瘤生长,延长小鼠生存期<sup>[18]</sup>。RUNX对T细胞组织驻留的功能效应研究,对其临床应用具有重要意义。

### 2.1.3 RUNX与NK细胞

NK细胞是固有免疫淋巴细胞,可通过细胞毒性和分泌细胞因子来消除病毒感染和肿瘤细胞,是微环境下抵御多种恶性肿瘤的重要防线。RUNX家族中的RUNX3在NK细胞中高度表达,且是NK细胞的有效激活和增殖所必需的。ChIP-seq分析证实,RUNX3的缺陷会干扰 $CD8^+$  T和NK细胞的分化,诱导小鼠结肠肿瘤的自发形成和肿瘤进展; $CD8^+$  T和NK细胞中RUNX3调节的基因功能注释结果揭示,差异表达的基因富集在淋巴细胞活化、增殖、细胞毒性、迁移和细胞因子产生的信号通路,提示RUNX3在 $CD8^+$  T和NK细胞活化中具有重要作用<sup>[24-25]</sup>。

RUNX1和RUNX3也是多种miRNA和lncRNA的目标靶基因,可通过相关机制调控NK细胞效应功能,从而杀伤肿瘤。例如,在宫颈癌患者的NK细胞中,miR-20a可直接靶向RUNX1,从而减弱NK细胞对宫颈癌细胞的杀伤作用<sup>[26]</sup>,lncRNA LINC00657能通过miR-20a-5p/RUNX3/DR5轴增强NK细胞的杀伤作用,抑制宫颈癌的进展<sup>[27]</sup>。肝癌中过表达的lncRNA GAS5能通过miR-544/RUNX3信号轴增强NK细胞肿瘤杀伤效果<sup>[28-29]</sup>。在对晚期复发自然杀伤T细胞淋巴瘤(natural killer T-cell lymphoma, NKTL)的研究中也发现,RUNX3在NKTL中过表达,具有功能性致癌特性,同时myc可能是RUNX3上调的重要上游因素<sup>[30]</sup>。

此外,RUNX2除能驱动NK细胞转录活性外,也能促进人NK细胞的组织驻留<sup>[31]</sup>,在黑色素瘤的研究<sup>[32]</sup>

中也发现,RUNX2和整合素 $\beta$ 样蛋白1(integrin beta-like protein 1, ITGBL1)可调控NK细胞对黑色素瘤细胞的细胞毒作用,受损的RUNX2会抑制免疫细胞对黑色素瘤细胞的攻击,减弱PD-1抑制剂的疗效。这些发现可能改进现有的基于NK细胞的肿瘤疗法,同时影响其他相关组织驻留细胞亚群领域的研究。

## 2.2 RUNX与TME中的“叛变者”——髓源性抑制细胞(MDSC)、肿瘤相关性巨噬细胞(TAM)和调节性T(Treg)细胞

### 2.2.1 RUNX与MDSC

肿瘤宿主体内累积的MDSC在免疫抑制微环境的形成和维持中发挥重要作用,促进MDSC极化可增强肿瘤免疫治疗的疗效。

RUNX家族中的RUNX1作为经典的骨髓细胞分化相关基因,在调节MDSC分化、成熟和功能中有重要作用。通过抑制剂靶向RUNX1能促进MDSC极化、恢复T细胞功能,从而抑制肝肿瘤的生长过程<sup>[33]</sup>。除抑制剂外,miRNA和lncRNA也可通过RUNX1调节MDSC的分化功能,如miR-9通过靶向RUNX1可调节肺癌中MDSC的分化<sup>[34]</sup>,miR-21通过下调RUNX1而上调YAP,维持MDSC在微环境中累积,促进Lewis肺癌小鼠的免疫抑制<sup>[35]</sup>,RUNX1重叠RNA(RUNX1 overlapping RNA, RUNXOR)和RUNX1在HIV感染个体MDSC中的表达上调,并与精氨酸酶1、活性氧等免疫抑制分子的表达呈正相关,RUNXOR-RUNX1轴可通过正向调控免疫抑制分子的表达促进HIV感染者体内MDSC的分化扩增及其免疫抑制功能<sup>[36]</sup>,RUNXOR/RUNX1/STAT3/miR124轴能促进MDSC的分化和其免疫抑制功能<sup>[37]</sup>。此外,在多发性骨髓瘤的研究中发现,成骨细胞(osteoblast, OB)中RUNX2缺陷会诱导骨髓中免疫抑制微环境的形成,包括促进MDSC的活化和数量增加,细胞毒性 $CD8^+$  T细胞的抑制和耗竭,使得更多骨髓瘤细胞归巢,加速肿瘤增长,而通过药物耗竭MDSC,则可以阻断由OB-RUNX2缺陷引起的多发性骨髓瘤进展<sup>[38-39]</sup>。这些研究表明,RUNX1和RUNX2在肝癌、肺癌和多发性骨髓瘤TME的产生和维持中起重要作用,可以作为未来以MDSC为主要目标导向的免疫治疗或抗病毒结合治疗的潜在靶标。

### 2.2.2 RUNX与TAM

TAM的积累是许多实体瘤TME的特征。与正常的巨噬细胞相比,TME中TAM的转录组变化有利于肿瘤生长。RUNX家族中,RUNX3已被发现与TAM表观遗传重编程相关。三阴性乳腺癌小鼠模型证实,TME中如TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 和CSF1等细胞因子的改变会诱发RUNX3在内的转录因子变化,影响TAM的遗传重编程机制,

TAM的DNA甲基化的改变在乳腺癌患者的肿瘤进展中起重要作用,且与患者更严重的肿瘤分级和不良预后相关<sup>[40]</sup>。作为重要的胚胎发育相关基因,RUNX3能通过调节结肠抗炎单核吞噬细胞的成熟来增加肠道的免疫耐受,而RUNX3缺乏则导致结肠单核吞噬细胞中促炎基因上调,小鼠产生包括早发性结肠炎在内的多种免疫系统缺陷,RUNX3可被鉴定为多种免疫相关疾病的全基因组相关风险基因<sup>[41]</sup>。

### 2.2.3 RUNX与Treg细胞

Treg细胞作为一种免疫抑制亚群,在维持自身免疫稳态过程中发挥重要作用。肿瘤中的Treg细胞会损害正常免疫细胞对肿瘤细胞的免疫监测,抑制正常免疫细胞的抗肿瘤免疫应答而促进肿瘤进展。

RUNX-CBF $\beta$ 复合物是维持Treg细胞中重要转录因子Foxp3的mRNA和蛋白质表达所必需的,全长RUNX在诱导型Treg细胞分化过程中促进Foxp3的表达,而分离的显性阴性Runt DNA结合结构域则拮抗Foxp3表达<sup>[42]</sup>。Foxp3能与RUNX1相互作用,Treg细胞中缺失RUNX1会导致抑制功能受损,诱导淋巴细胞增殖、自身免疫性疾病和IgE的过度产生<sup>[43]</sup>。通过与 $\alpha\beta 3$ 整合素的相互作用,发育内皮基因座-1(developmental endothelial locus-1, DEL-1)能促进诱导RUNX1依赖的Foxp3表达,促使人常规T细胞向诱导的Treg细胞转化,为调节炎症和自身免疫性疾病提供更多治疗方案<sup>[44]</sup>。在儿童B细胞急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)中发现RUNX1/3的表达下调,同时Smad3和RUNX1的表达与CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞数量正相关<sup>[45]</sup>。除RUNX1外,RUNX家族的另两个成员在Treg细胞中的研究较少,目前,只在动脉粥样硬化的研究中发现外界药物(如吗啡)刺激能够增加Th1转录因子RUNX3的转录本,在基因转录层面影响Treg细胞的可塑性<sup>[46]</sup>。

### 2.3 RUNX与TME中肿瘤的“支持者”——肿瘤相关成纤维细胞(CAF)

CAF是TME中的基质细胞,能促进肿瘤生长和转移,CAF数量随着肿瘤的发生发展而显著增加。在TME中,活化后的CAF能分泌细胞因子,抑制免疫细胞功能,还能重塑肿瘤外基质、形成阻止药物或治疗性免疫细胞向肿瘤深层渗透的屏障,导致疗效降低。

肿瘤细胞在TME中招募并重新连接正常的成纤维细胞,使其成为CAF,这些CAF在基因组上稳定,但其转录程序出现了转录调控重编程<sup>[47]</sup>。在乳腺癌小鼠模型中发现,成纤维细胞在转变为CAF时会发生大量的DNA甲基化改变,而RUNX1是其中的潜在介质,

CAF中RUNX1上调的表达与乳腺癌患者的不良预后相关<sup>[47]</sup>。在正常结肠细胞向结肠癌细胞转化过程中,这些细胞从稳态到结肠癌的进展中呈现出连续的表现遗传和转录变化,转化后期组织中的干细胞样细胞、Treg细胞、CAF和耗竭的T细胞等日渐增多,特别是肿瘤阶段,RUNX1可调控CAF和相关上皮细胞内与HNF4A基序相关的染色质可及性增加,散发性结直肠癌的DNA甲基化与染色质可及性改变呈显著负相关<sup>[48]</sup>。在将前列腺成纤维细胞分别与正常前列腺细胞或肿瘤细胞进行共培养时,激活的差异变化转录因子谱显示,与前列腺肿瘤细胞共培养的成纤维细胞中有45个转录因子的活性失调,而这些转录因子可能与RUNX1和PTEN途径相关<sup>[49]</sup>。此外,有文献<sup>[50]</sup>总结,在33种不同的肿瘤中,RUNX1的表达与CAF的免疫浸润水平和肿瘤信号通路激活相关,推测RUNX1可作为潜在的预后生物标志物,反映人类肿瘤中CAF的免疫浸润水平,为未来以RUNX1作为肿瘤治疗靶点提供了支撑。

除RUNX1外,在膀胱尿路上皮癌中也发现了RUNX2与CAF浸润程度的相关性。膀胱癌中CAF高度浸润与肿瘤发生发展和不良预后相关,RUNX2在膀胱癌中过表达,预后不良,RUNX2主要与上皮间充质转化(EMT)和细胞外基质有关<sup>[51]</sup>。与正常乳腺成纤维细胞相比,乳腺癌CAF中的RUNX2、NF- $\kappa$ B和YY1的活化升高<sup>[52]</sup>。在条件性敲除PTEN的小鼠前列腺癌中分离出的CAF和肿瘤干细胞中也高表达RUNX2<sup>[53]</sup>。上述研究表明,RUNX1和RUNX2与TME中的CAF浸润程度和患者不良预后相关。而对于RUNX3与TME中CAF的关系目前研究较少。有研究<sup>[54]</sup>发现,在结直肠癌的CAF中RUNX3与Myc和TGF- $\beta$ 1的启动子相互作用,激活TGF- $\beta$ 信号通路,促进结直肠癌的发生发展。

### 2.4 RUNX与TME中复杂的“微处境”——ECM和其他细胞因子

ECM是TME的重要组成部分,而胶原蛋白则是ECM中含量最丰富的蛋白质。在肝癌中发现,RUNX1能调控肿瘤中IV型胶原 $\alpha 1$ 链(collagen type IV alpha 1 chain, COL4A1)基因,通过FAK-Src信号通路促进肝癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[55]</sup>。RUNX2在人骨髓内皮细胞中过表达,且在胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和ECM调节的内皮细胞迁移和分化中起重要作用,调节血管生成和肿瘤生长<sup>[56]</sup>。在ECM硬度异常的肿瘤组织中发现,YAP-RUNX2-丝氨酸/精氨酸剪接因子1(serine/arginine splicing factor 1, SRSF1)信号轴可调节神经母细胞瘤细胞的VEGF表达和血管生成,可作为神经母细胞瘤的新的治疗靶点<sup>[57]</sup>。在肾

透明细胞癌临床前模型中发现,RUNX家族基因在肾癌中可能有促进肿瘤发展的作用,高表达RUNX1和RUNX2的患者生存率更低,RUNX1缺失能显著改变ECM中一些标志基因的表达,如STMN3、SERPINH1和EPHRIN信号通路分子等,在遗传性小鼠肾癌模型中敲除RUNX1可抑制肿瘤细胞增殖,同时提高小鼠的总生存率<sup>[58]</sup>。在黑色素瘤中RUNX3与ECM蛋白调控的细胞形态变化和肿瘤细胞转移相关<sup>[59-60]</sup>。

细胞因子作为细胞间通信的关键介质,常作为生物标志物预测抗肿瘤免疫反应的程度和疗效。响应感染、炎症和免疫而释放的细胞因子通常可以起到抑癌或促癌的作用。研究发现,RUNX家族成员对肿瘤的部分作用是由细胞因子进行调控的。如RUNX1在TGF-β的治疗下表达上调,同时伴随肿瘤细胞迁移增强和EMT进程加速,RUNX1能通过TGF-β通路调节结直肠癌转移,可作为抑制结直肠癌转移的潜在靶点<sup>[61]</sup>。核IL-33与RUNX2的相互作用可抑制Smad6的表达,阻断TGF-β/Smad信号转导可减弱IL-33诱导的体外细胞增殖,抑制IL-33依赖性表皮增生和皮肤癌的发生<sup>[62]</sup>。抗炎因子IL-37能抑制宫颈癌细胞中RUNX1和RUNX2的mRNA表达,增加RUNX3的

mRNA表达,IL-37的上调能显著抑制RUNX2的表达,抑制宫颈癌细胞的侵袭<sup>[63]</sup>。而RUNX3则可通过阻止基因组的不稳定性发生,建立有效屏障阻止进一步的TGF-β依赖性肿瘤进展,癌细胞-外源性TGF-β信号转导和癌细胞-内源性RUNX3失活之间的相互作用是基因组不稳定性加重因素<sup>[64]</sup>。

上述研究是RUNX与TME中的ECM以及各类细胞因子之间相关关系的诠释,能为揭示RUNX在肿瘤中的致癌作用提供依据。

### 3 RUNX在肿瘤免疫治疗中的意义

已有研究<sup>[65-66]</sup>用TCGA、Oncomine数据库数据分析RUNX家族在泛癌中的表达与患者预后、免疫细胞浸润、药物反应和不同类型肿瘤的基因突变数据之间的潜在关联,分析结果表明,在多种类型肿瘤中RUNX2的表达低于RUNX1和RUNX3,同时RUNX的表达与ESTIMATE评分、RNA和DNA干性评分有关,且与免疫浸润亚型、免疫检查点基因和药物敏感性显著相关,可作为肿瘤的潜在预后标志。RUNX在各种类型的肿瘤中的表达及功能相关研究见表1。

表1 RUNX家族成员在不同类型肿瘤中的表达及功能

成员	肿瘤类型	功能	促癌/抑癌	参考文献
RUNX1	白血病	基因突变调控恶性造血	促癌	[67-68]
	卵巢癌	降低RUNX1表达、提高化疗敏感性	促癌	[69-70]
	肾癌	促进细胞增殖、迁移和侵袭	促癌	[58,71]
	结直肠癌	通过Wnt/β-catenin、TGF-β通路促进EMT进程和转移	促癌	[61,72-73]
	头颈肿瘤	通过OPN促进MAPK信号,增加肿瘤进展和转移	促癌	[74]
	乳腺癌	抑制乳腺癌干细胞活性和抑制ZEB1表达	抑癌	[75]
	肝癌	通过VEGFA抑制细胞增殖和迁移	抑癌	[76]
RUNX2	骨肉瘤	促进细胞迁移和侵袭,诱导化疗耐药	促癌	[77-78]
	胶质瘤	促进细胞异常生长	促癌	[79]
	肾癌	通过纤维连接蛋白Calpain2促进细胞侵袭	促癌	[80]
	膀胱癌	促进细胞增殖和转移	促癌	[51]
	胃癌	负调控p53的凋亡通路,促进恶性进展和引发化疗耐药	促癌	[81-83]
	黑色素瘤	刺激新生血管生成,促进细胞增殖和迁移	促癌	[84]
	肺癌	促进EMT进程和细胞迁移	促癌	[85-86]
	乳腺癌	促进骨转移	促癌	[87-88]
	前列腺癌	促进细胞迁移和侵袭	促癌	[89]
	骨髓瘤	上调Akt/β-catenin通路促进细胞侵袭进展	促癌	[90]
RUNX3	结直肠癌	促进细胞侵袭和迁移	促癌	[91-92]
	胰腺癌	刺激ECM成分促进肿瘤转移	促癌	[93]
	肺癌	抑制肿瘤生成	抑癌	[94]
	胃癌	抑制细胞增殖、迁移和侵袭	抑癌	[95]
	结直肠癌	促进细胞凋亡,抑制转移和干性	抑癌	[96]
	乳腺癌	抑制癌细胞雌激素依赖性增殖和成瘤转化	抑癌	[97]
	黑色素瘤	抑制细胞增殖、迁移和进展	抑癌	[98-99]

为了进一步提升肿瘤免疫治疗的疗效,增强抗原特异性T细胞的效应活性是肿瘤免疫治疗的主要目标,而RUNX与 $T_{eff}$ 的功能分化有很大的相关性。在体内T细胞CRISPR筛选平台中发现,ETS家族转录因子Fli1可抑制 $T_{eff}$ 生物学功能,而RUNX对 $T_{eff}$ 分化有重要影响,Fli1的缺失增加了RUNX基序的染色质可及性,使得RUNX驱动的 $T_{eff}$ 的细胞的生物学功能更加高效,对多种感染和肿瘤具有更强的抵御能力<sup>[99]</sup>。也有研究<sup>[100]</sup>发现,慢性病毒感染和肿瘤中均存在一种干细胞样的 $CD8^+$ T细胞亚群,呈现PD-1<sup>+</sup>TCF1<sup>+</sup>表型,在阻断PD-1后出现爆发性增殖,在经历自我更新并分化后,最终成为耗竭的 $CD8^+$ T细胞。在对该亚群细胞的表现遗传学分析中,发现干细胞样 $CD8^+$ T细胞中高迁移率组蛋白(high mobility group, HMG)和Rel同源区(Rel homology domain, RHD)转录因子的活性更高,而在耗竭的 $CD8^+$ T细胞中,ETS和RUNX基序的可及性更高,含PR结构域蛋白1和DNA结合抑制因子2的调节区更易接近,说明慢性干细胞样的 $CD8^+$ T细胞重编程代表了T细胞对持续抗原刺激的特异性适应,同时暗示RUNX在耗竭性 $CD8^+$ T细胞中的功能作用。另两项临床前<sup>[101-102]</sup>和临床研究<sup>[103]</sup>表明,过表达RUNX3的CAR-T细胞能获得更加惊人的治疗效果。通过构建过表达RUNX3的CAR-T细胞(RUNX3-CAR-T),使之有更持久的抗肿瘤活性,更多的RUNX3-CAR-T在外周血中循环并在肿瘤中驻留,且在肿瘤浸润的RUNX3-CAR-T细胞死亡更少<sup>[101]</sup>。将RUNX3过表达的CAR-T细胞和AKT抑制剂联用可促进CAR-T细胞的组织驻留表型,进一步增强其持久性、效应功能和肿瘤驻留杀伤效果,在小鼠胰导管腺癌模型中对PD-1阻断反应良好<sup>[102]</sup>。将RUNX3和肝细胞癌抗原Glypian-3共同构建到CAR-T细胞中后能触发 $CD8^+$ T细胞对TME的渗透,在晚期肝癌患者的临床试验中,获得了可控的安全性和良好的抗肿瘤活性<sup>[103]</sup>。

基于RUNX对TME中T细胞的发育和功能调控,有课题组开始研究以RUNX作为肿瘤免疫治疗的目标靶点。如趋化性实验证明RUNX3可通过上调CCL3和CCL20促进 $CD8^+$ T细胞的募集,逆转肺腺癌TME中的免疫荒漠化状态,推测RUNX3可作为潜在新靶点,与免疫检查点阻断和细胞治疗相结合,可提高对肺腺癌的治疗效果<sup>[104]</sup>。在黑色素瘤中发现,RUNX3能与T-bet协同增强 $CD147^+CD8^+$ T细胞的抗肿瘤反应,增加驻留样T细胞的数量和T细胞趋化因子CXCL9和CXCL10在TME中的表达,改善患者对免疫治疗的临床反应<sup>[105]</sup>。逆转RUNX3甲基化能促进 $CD8^+$ TIL浸润,减少 $CD8^+$ T细胞耗竭,小鼠实验也表明,RUNX3组织特异性缺失会抑制 $CD8^+$ T细胞的浸润及 $T_{eff}$ 和 $T_{mem}$ 分化,RUNX3或能成为预测免疫治疗应答率的潜在

靶标<sup>[106]</sup>。

上述研究表明,在以破解TME中T细胞持续性欠佳、肿瘤浸润效率低下和免疫抑制等问题为导向的肿瘤免疫治疗领域中,RUNX有重要的基础研究价值和临床应用潜力。

#### 4 总结与展望

实体瘤中复杂的免疫抑制微环境限制了各类免疫细胞疗法、检查点抑制剂和肿瘤疫苗等肿瘤免疫治疗的效果。因此,通过各种途径寻找新的肿瘤特异性抗原靶点,开发新的方法来治疗实体肿瘤,是肿瘤免疫治疗研究的主要方向。RUNX对发育和造血有重要作用,骨髓中造血干细胞的发育和分化也是塑建免疫系统的关键步骤。随着RUNX对哺乳动物免疫系统的作用,包括在自身免疫、炎症性疾病、黏膜免疫乃至肿瘤免疫等领域的功能逐渐明确,其展现出了作为肿瘤免疫治疗靶点的潜力。

RUNX的失调及其与TME中各组分的相互作用,在肿瘤的发生发展过程中起着或促进或抑制的作用,但鉴于RUNX家族之间的重叠功能和集群调节能力,与单独抑制某一种RUNX成员相比,RUNX的集群调节将是抑制癌细胞的有效策略。通过对RUNX家族各成员之间的关系进行整体把控和调节,确定RUNX基因在特定肿瘤中的表达及其对免疫细胞的塑造和调控机制,将为基于RUNX家族分子抗肿瘤作用的免疫治疗提供新治疗策略。

#### [参考文献]

- [1] PIPKIN M E. Runx proteins and transcriptional mechanisms that govern memory  $CD8^+$  T cell development[J]. *Immunol Rev*, 2021, 300(1): 100-124. DOI: 10.1111/imr.12954.
- [2] KORINFSKAYA S, PARAMESWARAN S, WEIRAUCH M T, et al. Runx transcription factors in T cells-what is beyond thymic development? [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 701924[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8377396/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.701924.
- [3] SEO W, NOMURA A, TANIUCHI I. The roles of RUNX proteins in lymphocyte function and anti-tumor immunity[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(19): 3116[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9563946/>. DOI: 10.3390/cells11193116.
- [4] KRISHNAN V. The RUNX family of proteins, DNA repair, and cancer[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(8): 1106[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10136874/>. DOI: 10.3390/cells12081106.
- [5] DUTTA B, OSATO M. The RUNX family, a novel multifaceted guardian of the genome[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(2): 255[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9856552/>. DOI: 10.3390/cells12020255.
- [6] LEVANON D, GRONER Y. Structure and regulated expression of

- mammalian RUNX genes[J]. *Oncogene*, 2004, 23(24): 4211-4219. DOI: 10.1038/sj.onc.1207670.
- [7] TSUKAHARA T, NABETA Y, KAWAGUCHI S, *et al.* Identification of human autologous cytotoxic T-lymphocyte-defined osteosarcoma gene that encodes a transcriptional regulator, papillomavirus binding factor[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5442-5448. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0522.
- [8] HAYASHI K, NATSUME W, WATANABE T, *et al.* Diminution of the AML1 transcription factor function causes differential effects on the fates of CD4 and CD8 single-positive T cells[J]. *J Immunol*, 2000, 165(12): 6816-6824. DOI: 10.4049/jimmunol.165.12.6816.
- [9] KOMORI T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 313-323. DOI: 10.1007/s00418-018-1640-6.
- [10] YANO T, ITO K, FUKAMACHI H, *et al.* The RUNX3 tumor suppressor upregulates Bim in gastric epithelial cells undergoing transforming growth factor beta-induced apoptosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(12): 4474-4488. DOI: 10.1128/MCB.01926-05.
- [11] SEO W, TANIUCHI I. The roles of RUNX family proteins in development of immune cells[J]. *Mol Cells*, 2020, 43(2): 107-113. DOI: 10.14348/molcells.2019.0291.
- [12] VERBARO D J, SAKURAI N, KIM B, *et al.* Cutting edge: the histone methyltransferase G9a is required for silencing of helper T lineage-associated genes in proliferating CD8 T cells[J]. *J Immunol*, 2018, 200(12): 3891-3896. DOI: 10.4049/jimmunol.1701700.
- [13] WANG D P, DIAO H T, GETZLER A J, *et al.* The transcription factor Runx3 establishes chromatin accessibility of cis-regulatory landscapes that drive memory cytotoxic T lymphocyte formation[J]. *Immunity*, 2018, 48(4): 659-674. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.028.
- [14] OLESIN E, NAYAR R, SAIKUMAR-LAKSHMI P, *et al.* The transcription factor Runx2 is required for long-term persistence of antiviral CD8<sup>+</sup> memory T cells[J]. *Immunohorizons*, 2018, 2(7): 251-261. DOI: 10.4049/immunohorizons.1800046.
- [15] MAMI-CHOUAIB F, BLANC C, CORGNAC S, *et al.* Resident memory T cells, critical components in tumor immunology[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 87[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30180905/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0399-6.
- [16] CRAIG D J, CREEDEN J F, EINLOTH K R, *et al.* Resident memory T cells and their effect on cancer[J/OL]. *Vaccines*, 2020, 8(4): 562[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33019493/>. DOI: 10.3390/vaccines8040562.
- [17] SURYADEVARA N, KUMAR A, YE X, *et al.* A molecular signature of lung-resident CD8<sup>+</sup> T cells elicited by subunit vaccination[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19101[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36351985/>. DOI: 10.1038/s41598-022-21620-7.
- [18] MILNER J J, TOMA C, YU B F, *et al.* Runx3 programs CD8<sup>+</sup> T cell residency in non-lymphoid tissues and tumours[J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 253-257. DOI: 10.1038/nature24993.
- [19] KOETZIER S C, VAN LANGELAAR J, MELIEF M J, *et al.* Distinct effector programs of brain-homing CD8<sup>+</sup> T cells in multiple sclerosis[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(10): 1634[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9139595/>. DOI: 10.3390/cells11101634.
- [20] FONSECA R, BURN T N, GANDOLFO L C, *et al.* Runx3 drives a CD8<sup>+</sup> T cell tissue residency program that is absent in CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(8): 1236-1245. DOI: 10.1038/s41590-022-01273-4.
- [21] KELLER H R, LIGONS D L, LI C, *et al.* The molecular basis and cellular effects of distinct CD103 expression on CD4 and CD8 T cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(15): 5789-5805. DOI: 10.1007/s00018-021-03877-9.
- [22] BHUYAN Z A, RAHMAN M A, MARADANA M R, *et al.* Genetically encoded Runx3 and CD4<sup>+</sup> intestinal epithelial lymphocyte deficiencies link SKG mouse and human predisposition to spondyloarthritis[J/OL]. *Clin Immunol*, 2023, 247: 109220[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36596403/>. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109220.
- [23] CLARK R A. Resident memory T cells: Runx and hide[J/OL]. *Sci Immunol*, 2018, 3(19): eaar5172[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305464/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.aar5172.
- [24] LOTEM J, LEVANON D, NEGREANU V, *et al.* Runx3-mediated transcriptional program in cytotoxic lymphocytes[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80467[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24236182/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0080467.
- [25] SUGAI M, AOKI K, OSATO M, *et al.* Runx3 is required for full activation of regulatory T cells to prevent colitis-associated tumor formation[J]. *J Immunol*, 2011, 186(11): 6515-6520. DOI: 10.4049/jimmunol.1001671.
- [26] ZHU S Y, WU Q Y, ZHANG C X, *et al.* miR-20a inhibits the killing effect of natural killer cells to cervical cancer cells by downregulating RUNX1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 309-316. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.102.
- [27] QIN X M, ZHOU M, LV H B, *et al.* Long noncoding RNA LINC00657 inhibits cervical cancer development by sponging miR-20a-5p and targeting RUNX3[J]. *Cancer Lett*, 2021, 498: 130-141. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.044.
- [28] FANG P P, XIANG L X, CHEN W L, *et al.* lncRNA GAS5 enhanced the killing effect of NK cell on liver cancer through regulating miR-544/RUNX3[J]. *Innate Immun*, 2019, 25(2): 99-109. DOI: 10.1177/1753425919827632.
- [29] PAN C W, XIANG L X, PAN Z Z, *et al.* miR-544 promotes immune escape through downregulation of NCR1/NKp46 via targeting RUNX3 in liver cancer[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 5220[24-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883289/>. DOI: 10.1186/s12935-018-0542-y.
- [30] SHI H Y, LI C, FENG W, *et al.* BCL11A is oncogenic and predicts poor outcomes in natural killer/T-cell lymphoma[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 820[24-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32625084/>. DOI: 10.3389/fphar.2020.00820.
- [31] WAHLEN S, MATTHIJSSENS F, VAN LOOCKE W, *et al.* The transcription factor RUNX2 drives the generation of human NK cells and promotes tissue residency[J/OL]. *Elife*, 2022, 11: e80320[24-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9259014/>. DOI: 10.7554/eLife.80320.
- [32] CHELI Y, TULIC M K, HACHEM N E, *et al.* ITGBL1 is a new immunomodulator that favors development of melanoma tumors by inhibiting natural killer cells cytotoxicity[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 12[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789764/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01306-2.



- [33] LI S N, LI F J, XU L J, *et al.* TLR2 agonist promotes myeloid-derived suppressor cell polarization *via* Runx1 in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109168[2024-02-10]. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109168.
- [34] TIAN X Y, MA J, WANG T, *et al.* Long non-coding RNA RUNXOR accelerates MDSC-mediated immunosuppression in lung cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 660[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006856/>. DOI: 10.1186/s12885-018-4564-6.
- [35] MENG G P, WEI J Y, WANG Y J, *et al.* miR-21 regulates immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells by impairing RUNX1-YAP interaction in lung cancer[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 495[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7549228/>. DOI: 10.1186/s12935-020-01555-7.
- [36] ZHANG J Y, THAKURI B K C, ZHAO J, *et al.* Long noncoding RNA RUNXOR promotes myeloid-derived suppressor cell expansion and functions *via* enhancing immunosuppressive molecule expressions during latent HIV infection[J]. *J Immunol*, 2021, 206(9): 2052-2060. DOI: 10.4049/jimmunol.2001008.
- [37] THAKURI B K C, ZHANG J Y, ZHAO J, *et al.* HCV-associated exosomes upregulate RUNXOR and RUNX1 expressions to promote MDSC expansion and suppressive functions through STAT3-miR124 axis[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(12): 2715[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7766103/>. DOI: 10.3390/cells9122715.
- [38] ZHANG C, XU X X, TROTTER T N, *et al.* Runx2 deficiency in osteoblasts promotes myeloma resistance to bortezomib by increasing TSP-1-dependent TGF $\beta$ 1 activation and suppressing immunity in bone marrow[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(2): 347-358. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0310.
- [39] XU X X, ZHANG C, TROTTER T N, *et al.* Runx2 deficiency in osteoblasts promotes myeloma progression by altering the bone microenvironment at new bone sites[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(5): 1036-1048. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0284.
- [40] HEY J, HALPERIN C, HARTMANN M, *et al.* DNA methylation landscape of tumor-associated macrophages reveals pathways, transcription factors and prognostic value relevant to triple-negative breast cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(6): 1226-1242. DOI: 10.1002/ijc.34364.
- [41] HANTISTEANU S, DICKEN Y, NEGREANU V, *et al.* Runx3 prevents spontaneous colitis by directing the differentiation of anti-inflammatory mononuclear phagocytes[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233044[2024-20-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250423/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0233044.
- [42] RUDRA D, EGAWA T, CHONG M M, *et al.* Runx-CBFBeta complexes control expression of the transcription factor Foxp3 in regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(11): 1170-1177. DOI: 10.1038/ni.1795.
- [43] KITO H A, ONO M, NAOE Y, *et al.* Indispensable role of the Runx1-Cbfbeta transcription complex for *in vivo*-suppressive function of FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. *Immunity*, 2009, 31(4): 609-620. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.09.003.
- [44] LI X F, COLAMATTEO A, KALAFATI L, *et al.* The DEL-1/ $\beta$ 3 integrin axis promotes regulatory T cell responses during inflammation resolution[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(12): 6261-6277. DOI: 10.1172/JCI137530.
- [45] LIU S X, XIAO H R, WANG G B, *et al.* Preliminary investigation on the abnormal mechanism of CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1433-1441. DOI: 10.3892/etm.2018.6326.
- [46] SHAO Y, SAAOUD F, CORNWELL W, *et al.* Cigarette smoke and morphine promote Treg plasticity to Th17 *via* enhancing trained immunity[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(18): 2810[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9497420/>. DOI: 10.3390/cells11182810.
- [47] HALPERIN C, HEY J, WEICHENHAN D, *et al.* Global DNA methylation analysis of cancer-associated fibroblasts reveals extensive epigenetic rewiring linked with RUNX1 upregulation in breast cancer stroma[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(22): 4139-4152. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-0209.
- [48] BECKER W R, NEVINS S A, CHEN D C, *et al.* Single-cell analyses define a continuum of cell state and composition changes in the malignant transformation of polyps to colorectal cancer[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(7): 985-995. DOI: 10.1038/s41588-022-01088-x.
- [49] KAPUSTA P, DULIŃSKA-LITEWKA J, TOTOŃ-ŻURAŃSKA J, *et al.* Dysregulation of transcription factor activity during formation of cancer-associated fibroblasts[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8749[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7699520/>. DOI: 10.3390/ijms21228749.
- [50] TUO Z T, ZHANG Y, WANG X, *et al.* RUNX1 is a promising prognostic biomarker and related to immune infiltrates of cancer-associated fibroblasts in human cancers[J/OL]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 523[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9088136/>. DOI: 10.1186/s12885-022-09632-y.
- [51] LIU B T, PAN S, LIU J L, *et al.* Cancer-associated fibroblasts and the related Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) promote bladder cancer progression[J/OL]. *Gene*, 2021, 775: 145451[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482279/>. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145451.
- [52] SILETZ A, KNIAZEVA E, JERUSS J S, *et al.* Transcription factor networks in invasion-promoting breast carcinoma-associated fibroblasts[J]. *Cancer Microenviron*, 2013, 6(1): 91-107. DOI: 10.1007/s12307-012-0121-z.
- [53] LIAO C P, ADISETIYO H, LIANG M M, *et al.* Cancer-associated fibroblasts enhance the gland-forming capability of prostate cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(18): 7294-7303. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3982.
- [54] ZHANG Y, WANG S C, LAI Q H, *et al.* Cancer-associated fibroblasts-derived exosomal miR-17-5p promotes colorectal cancer aggressive phenotype by initiating a RUNX3/MYC/TGF- $\beta$ 1 positive feedback loop[J]. *Cancer Lett*, 2020, 491: 22-35. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.07.023.
- [55] WANG T, JIN H J, HU J Y, *et al.* COL4A1 promotes the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by activating FAK-Src signaling[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 148[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746865/>. DOI: 10.1186/s13046-020-01650-7.
- [56] SUN L, VITOLO M, PASSANITI A. Runt-related gene 2 in endothelial cells: inducible expression and specific regulation of

- cell migration and invasion[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(13): 4994-5001.
- [57] LI Y X, ZHAO L M, ZHANG H, *et al*. Extracellular matrix stiffness controls VEGF165 secretion and neuroblastoma angiogenesis via the YAP/RUNX2/SRSF1 axis[J/OL]. *Angiogenesis*, 2022, 25(1): 13-14. DOI: 10.1007/s10456-021-09814-5.
- [58] ROONEY N, MASON S M, MCDONALD L, *et al*. RUNX1 is a driver of renal cell carcinoma correlating with clinical outcome[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(11): 2325-2339. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3870.
- [59] WANG N, ZHANG H Y, CUI X L, *et al*. Runx3 induces a cell shape change and suppresses migration and metastasis of melanoma cells by altering a transcriptional profile[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2219[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7926509/>. DOI: 10.3390/ijms22042219.
- [60] ZHANG X, WANG L H, ZENG X L, *et al*. Runx3 inhibits melanoma cell migration through regulation of cell shape change [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(9): 1048-1055. DOI: 10.1002/cbin.10824.
- [61] LU C H, YANG Z Y, YU D Y, *et al*. RUNX1 regulates TGF- $\beta$  induced migration and EMT in colorectal cancer[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(11): 153142[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866710/>. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153142.
- [62] PARK J H, AMERI A H, DEMPSEY K E, *et al*. Nuclear IL-33/SMAD signaling axis promotes cancer development in chronic inflammation[J/OL]. *EMBO J*, 2021, 40(7): e106151[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8013835/>. DOI: 10.15252/embj.2020106151.
- [63] OUYANG P, WU K, SU L D, *et al*. Inhibition of human cervical cancer cell invasion by IL-37 involving runt related transcription factor 2 suppression[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20): 568 [2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6861783/>. DOI: 10.21037/atm.2019.09.38.
- [64] KRISHNAN V, CHONG Y L, TAN T Z, *et al*. TGF $\beta$  promotes genomic instability after loss of RUNX3[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 88-102. DOI: 10.1158/0008-5472.can-17-1178.
- [65] ZHAO H, CHEN Y, SHEN P J, *et al*. Prognostic value and immune characteristics of RUNX gene family in human cancers: a pan-cancer analysis[J]. *Aging*, 2022, 14(9): 4014-4035. DOI: 10.18632/aging.204065.
- [66] PAN S, SUN S Y, LIU B T, *et al*. Pan-cancer landscape of the RUNX protein family reveals their potential as carcinogenic biomarkers and the mechanisms underlying their action[J]. *J Transl Int Med*, 2022, 10(2): 156-174. DOI: 10.2478/jtim-2022-0013.
- [67] SIMON L, SPINELLA J F, YAO C Y, *et al*. High frequency of germline RUNX1 mutations in patients with RUNX1-mutated AML[J]. *Blood*. 2020, 135(21): 1882-1886. DOI: 10.1182/blood.2019003357.
- [68] MILL C P, FISKUS W, DINARDO C D, *et al*. RUNX1-targeted therapy for AML expressing somatic or germline mutation in RUNX1[J]. *Blood*, 2019, 134(1): 59-73. DOI: 10.1182/blood.2018893982.
- [69] XIAO L, PENG Z N, ZHU A Q, *et al*. Inhibition of RUNX1 promotes cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114116[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579960/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114116.
- [70] CHEN Y Z, HE Y Y, LIU S B. RUNX1-regulated signaling pathways in ovarian cancer[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2357 [2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760803/>. DOI: 10.3390/biomedicines11092357.
- [71] XUE J X, ZHU S H, QI F, *et al*. RUNX1/miR-582-5p pathway regulates the tumor progression in clear cell renal cell carcinoma by targeting COL5A1[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 610992[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8079757/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.610992.
- [72] RADA M, HASSAN N, LAZARIS A, *et al*. The molecular mechanisms underlying neutrophil infiltration in vessel co-opting colorectal cancer liver metastases[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1004793[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9623070/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1004793.
- [73] LI Q Y, LAI Q H, HE C C, *et al*. RUNX1 promotes tumour metastasis by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway and EMT in colorectal cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 334[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370857/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1330-9.
- [74] LIU K, HU H Y, JIANG H Y, *et al*. RUNX1 promotes MAPK signaling to increase tumor progression and metastasis via OPN in head and neck cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(3): 414-422. DOI: 10.1093/carcin/bgaa116.
- [75] HONG D L, FRITZ A J, FINSTAD K H, *et al*. Suppression of breast cancer stem cells and tumor growth by the RUNX1 transcription factor[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(12): 1952-1964. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0135.
- [76] LIU C, XU D W, XUE B, *et al*. Upregulation of RUNX1 suppresses proliferation and migration through repressing VEGFA expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 1301-1311. DOI: 10.1007/s12253-019-00694-1.
- [77] GUPTA S, ITO T, ALEX D, *et al*. RUNX2 (6p21.1) amplification in osteosarcoma[J]. *Hum Pathol*, 2019, 94: 23-28. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.09.010.
- [78] ROOS A, SATTERFIELD L, ZHAO S Y, *et al*. Loss of Runx2 sensitises osteosarcoma to chemotherapy-induced apoptosis[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(9): 1289-1297. DOI: 10.1038/bjc.2015.305.
- [79] YAMADA D, FUJIKAWA K, KAWABE K, *et al*. RUNX2 promotes malignant progression in glioma[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(11): 2047-2054. DOI: 10.1007/s11064-018-2626-4.
- [80] ZHANG X Y, REN Z T, LIU B, *et al*. RUNX2 mediates renal cell carcinoma invasion through Calpain2[J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(11): 1653-1659. DOI: 10.1248/bpb.b22-00451.
- [81] GUO Z J, ZHOU K, WANG Q, *et al*. The transcription factor RUNX2 fuels YAP1 signaling and gastric cancer tumorigenesis[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(9): 3533-3544. DOI: 10.1111/cas.15045.
- [82] LI Y L, SUN R, ZHAO X L, *et al*. RUNX2 promotes malignant progression in gastric cancer by regulating COL1A1[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 31(3): 227-238. DOI: 10.3233/CBM-200472.
- [83] HUANG Y, LIANG L, ZHAO Y X, *et al*. RUNX2 reverses p53-induced chemotherapy resistance in gastric cancer[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2023, 16: 253-261. DOI: 10.2147/PGPM.S394393.
- [84] CECCONI D, BRANDI J, MANFREDI M, *et al*. Runx2 stimulates neoangiogenesis through the Runt domain in melanoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8052[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579960/>.

- gov/31142788/. DOI: 10.1038/s41598-019-44552-1.
- [85] HONG D L, KNELSON E H, LI Y X, *et al.* Plasticity in the absence of NOTCH uncovers a RUNX2-dependent pathway in small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(2): 248-263. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1991.
- [86] HERREÑO A M, RAMÍREZ A C, CHAPARRO V P, *et al.* Role of RUNX2 transcription factor in epithelial mesenchymal transition in non-small cell lung cancer lung cancer: Epigenetic control of the RUNX2 P1 promoter[J/OL]. *Tumour Biol*, 2019, 41(5): 1010428319851014[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109257/>. DOI: 10.1177/1010428319851014.
- [87] VISHAL M, SWETHA R, THEJASWINI G, *et al.* Role of Runx2 in breast cancer-mediated bone metastasis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 99: 608-614. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.021.
- [88] ZHANG F, CHO W C. Therapeutic potential of RUNX1 and RUNX2 in bone metastasis of breast cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(6): 413-417. DOI: 10.1080/14728222.2023.2219395.
- [89] ZHANG H J, PAN Y Q, ZHENG L, *et al.* FOXO1 inhibits Runx2 transcriptional activity and prostate cancer cell migration and invasion[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(9): 3257-3267. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2603.
- [90] TROTTER T N, LI M, PAN Q Y, *et al.* Myeloma cell-derived Runx2 promotes myeloma progression in bone[J]. *Blood*, 2015, 125(23): 3598-3608. DOI: 10.1182/blood-2014-12-613968.
- [91] YAN X D, HAN D L, CHEN Z Q, *et al.* RUNX2 interacts with BRG1 to target CD44 for promoting invasion and migration of colorectal cancer cells[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 505[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7559818/>. DOI: 10.1186/s12935-020-01544-w.
- [92] JI Q, CAI G X, LIU X, *et al.* MALAT1 regulates the transcriptional and translational levels of proto-oncogene RUNX2 in colorectal cancer metastasis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 378[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522477/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1598-x.
- [93] WHITTLE M C, IZERADJENE K, RANI P G, *et al.* RUNX3 controls a metastatic switch in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1345-1360. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.048.
- [94] LEE Y S, LEE J Y, SONG S H, *et al.* K-ras-activated cells can develop into lung tumors when Runx3-mediated tumor suppressor pathways are abrogated[J]. *Mol Cells*, 2020, 43(10): 889-897. DOI: 10.14348/molcells.2020.0182.
- [95] YU J Y, TIAN X Y, CHANG J L, *et al.* RUNX3 inhibits the proliferation and metastasis of gastric cancer through regulating miR-182/HOXA9[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 782-791. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.144.
- [96] KIM B R, NA Y J, KIM J L, *et al.* RUNX3 suppresses metastasis and stemness by inhibiting Hedgehog signaling in colorectal cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 676-694. DOI: 10.1038/s41418-019-0379-5.
- [97] KOYAMA Y, OKAZAKI H, SHI Y, *et al.* Increased RUNX3 expression mediates tumor-promoting ability of human breast cancer-associated fibroblasts[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(17): 18062-18077. DOI: 10.1002/cam4.6421.
- [98] ZHANG Z Z, CHEN G D, CHENG Y B, *et al.* Prognostic significance of RUNX3 expression in human melanoma[J]. *Cancer*, 2011, 117(12): 2719-2727. DOI: 10.1002/ncr.25838.
- [99] CHEN Z Y, ARAI E, KHAN O, *et al.* *In vivo* CD8<sup>+</sup> T cell CRISPR screening reveals control by Fli1 in infection and cancer[J]. *Cell*, 2021, 184(5): 1262-1280. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.019.
- [100] JADHAV R R, IM S J, HU B, *et al.* Epigenetic signature of PD-1<sup>+</sup> TCF1<sup>+</sup> CD8 T cells that act as resource cells during chronic viral infection and respond to PD-1 blockade[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(28): 14113-14118. DOI: 10.1073/pnas.1903520116.
- [101] WANG Y, ZHANG H H, DU G X, *et al.* Enforced expression of Runx3 improved CAR-T cell potency in solid tumor *via* enhancing resistance to activation-induced cell death[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(3): 701-714. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.12.009.
- [102] TANG J H, SHENG J P, ZHANG Q, *et al.* Runx3-overexpression cooperates with *ex vivo* AKT inhibition to generate receptor-engineered T cells with better persistence, tumor-residency, and antitumor ability[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e006119[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9972435/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-006119.
- [103] FU Q H, ZHENG Y, FANG W J, *et al.* RUNX-3-expressing CAR T cells targeting glypican-3 in patients with heavily pretreated advanced hepatocellular carcinoma: a phase I trial[J/OL]. *EClinicalMedicine*, 2023, 63: 102175[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10480529/>. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102175.
- [104] SONG Q, SHANG J, ZHANG C F, *et al.* Transcription factor RUNX3 promotes CD8<sup>+</sup> T cell recruitment by CCL3 and CCL20 in lung adenocarcinoma immune microenvironment[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5/6): 3208-3220. DOI: 10.1002/jcb.29587.
- [105] CHEN Y T, XU J, WU X D, *et al.* CD147 regulates antitumor CD8<sup>+</sup> T-cell responses to facilitate tumor-immune escape[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(8): 1995-2009. DOI: 10.1038/s41423-020-00570-y.
- [106] LIU Z Z, LI X, GAO Y B, *et al.* Epigenetic reprogramming of Runx3 reinforces CD8<sup>+</sup> T-cell function and improves the clinical response to immunotherapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 84[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10186650/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01768-0.

[收稿日期] 2024-03-20

[修回日期] 2024-05-09

[本文编辑] 向正华