

DOI: 10.13376/j.cblls/2022025

文章编号: 1004-0374(2022)02-0212-08

长链非编码RNA在肿瘤免疫微环境中的作用

胡诗芸, 奕天飞, 王家立, 廖奇*, 叶孟*

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

摘要: 长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, lncRNAs) 作为非编码 RNA 的重要组成部分, 可通过影响细胞因子及免疫检查点相关分子的表达来调节肿瘤微环境中多种免疫细胞的功能以及分布情况, 从而重塑免疫抑制性肿瘤微环境, 影响肿瘤进展, 并与多种临床病理因素及预后相关。该文对 lncRNAs 与肿瘤微环境中各类免疫细胞之间的相互作用关系进行了综述。

关键词: 肿瘤微环境; 长链非编码 RNA; 免疫细胞; 肿瘤

中图分类号: R522; R730.2 **文献标志码:** A

Research progress on long noncoding RNA in tumor immune microenvironment

HU Shi-Yun, YI Tian-Fei, WANG Jia-Li, LIAO Qi*, YE Meng*

(School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: Long noncoding RNAs (lncRNAs), as a significant part of noncoding RNAs (ncRNAs), regulate the functions and distribution of multiple immune cells in the tumor microenvironment. lncRNAs influence a number of cytokines and immune checkpoint molecules, and reshape the immunosuppressive tumor microenvironment. Also, they are relevant to clinicopathological and prognostic factors, and affect tumor progression. This review covers interactions between lncRNAs and various immune cells in tumor microenvironment.

Key words: tumor microenvironment; long noncoding RNA; immune cells; tumor

肿瘤微环境是血管网滋养肿瘤细胞生长的重要场所, 包括成纤维细胞、胶质细胞、脂肪细胞、血管内皮细胞、免疫细胞等多种类型的细胞以及细胞外基质^[1]。肿瘤微环境中的诸多免疫细胞如巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK 细胞) 以及淋巴细胞等构成了肿瘤免疫微环境, 对肿瘤免疫逃逸以及肿瘤免疫治疗抵抗均有较大的影响^[2]。近年来, 通过对免疫细胞如巨噬细胞、T 淋巴细胞等重编程来修饰肿瘤免疫微环境, 从而提高抗肿瘤免疫疗法有效性的研究不胜枚举^[3-5]。例如, 科学家通过纳米体系输送紫草素与 JQ1 (PD-L1 抑制剂), 从而促进树突状细胞成熟, 增加 CD8⁺ T 细胞浸润, 达到调节肿瘤免疫微环境的目标等, 这些都为肿瘤治疗提供了新视角^[6]。由此可见, 肿瘤免疫微环境

对肿瘤发生、发展、转移与治疗皆有重要意义。

随着高通量测序技术的快速发展, ncRNAs 受到越来越多的关注, 其中就包括 lncRNAs。lncRNAs 包含 200 个或以上的核苷酸, 其功能包括调节基因表达、影响细胞核内空间结构、与蛋白质和 RNA 互作等^[7-8]。研究表明, lncRNAs 通过多种机制影响肿瘤的发生与转移^[9]。如 MALAT1 可通过抑制 TEAD 转录活性而影响 ITGB4 与 VEGFA 表达水平, 从而抑制乳腺癌细胞转移^[10]; 外泌体 lncRNA

收稿日期: 2021-07-30; 修回日期: 2021-09-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(31970630); 浙江省自然科学基金项目(LY21C060002); 浙江省属高校基本科研业务费(SJLZ2021001)

*通信作者: E-mail: liaoqi@nbu.edu.cn (廖奇); yemeng@nbu.edu.cn (叶孟)

LNMT2 与 PROX1 启动子结合形成三链体, 并通过诱导 RNA 结合蛋白 hnRNPA2B190 介导的 H3K4 三甲基化来增强 PROX1 转录, 从而促进膀胱癌的淋巴管生成和淋巴转移^[11]。这些研究表明, lncRNAs 不仅可作为诊断、预后的生物标志物, 也可成为新的治疗靶点。

值得注意的是, 近年来有很多文献报道 lncRNAs 参与肿瘤免疫微环境的形成并影响肿瘤发生与转移等过程^[12-13]。如 lnc-EGFR 可促进调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 分化并抑制细胞毒 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 的活性, 从而促进肝癌细胞免疫逃逸以及生长^[14]; SATB2-AS1 的表达与肿瘤免疫细胞浸润丰度明显相关, 并可调节 SATB2 启动子 DNA 去甲基化以及 H3K4-me3 修饰, 从而抑制结肠癌的转移^[15]。LINK-A 可抑制肿瘤细胞抗原提呈, 并促进抑制性的肿瘤免疫微环境, 其抑制剂可以抑制肿瘤发生与进展^[16]。按照经典免疫学分类, 肿瘤微环境中的免疫细胞可分为适应性免疫细胞与固有免疫细胞, 本文结合近几年的研究

热点依次概括并讨论了 lncRNAs 在肿瘤微环境中与这两大类免疫细胞之间的关系 (图 1)。

1 适应性免疫细胞

适应性免疫细胞包括 B 淋巴细胞与 T 淋巴细胞, 分别诱导体液免疫应答与细胞免疫应答^[17]。由于肿瘤微环境中 B 淋巴细胞与 lncRNAs 相关的研究实在太少, 本文将根据文献报道重点讨论两大类 T 淋巴细胞亚群, 即 Treg 细胞与 CTLs 如何在肿瘤微环境中与 lncRNAs 相互作用并影响免疫细胞增殖分化, 甚至肿瘤发展与转移过程。

1.1 Treg 细胞

Treg 细胞根据发育及分化成熟途径可分为两类, 一类是在胸腺发生的调节性 T 细胞 (thymic Tregs, tTregs), 另一类是在胸腺外如肠系膜淋巴结、肿瘤组织、移植物组织等场所经过不同诱导因素产生的诱导型调节性 T 细胞 (induced Tregs, iTregs)^[18]。Treg 细胞的一大显著特征是其稳定高表达 CD25 以及共抑制分子 CTLA-4, 而 Foxp3 基因是实现 Treg

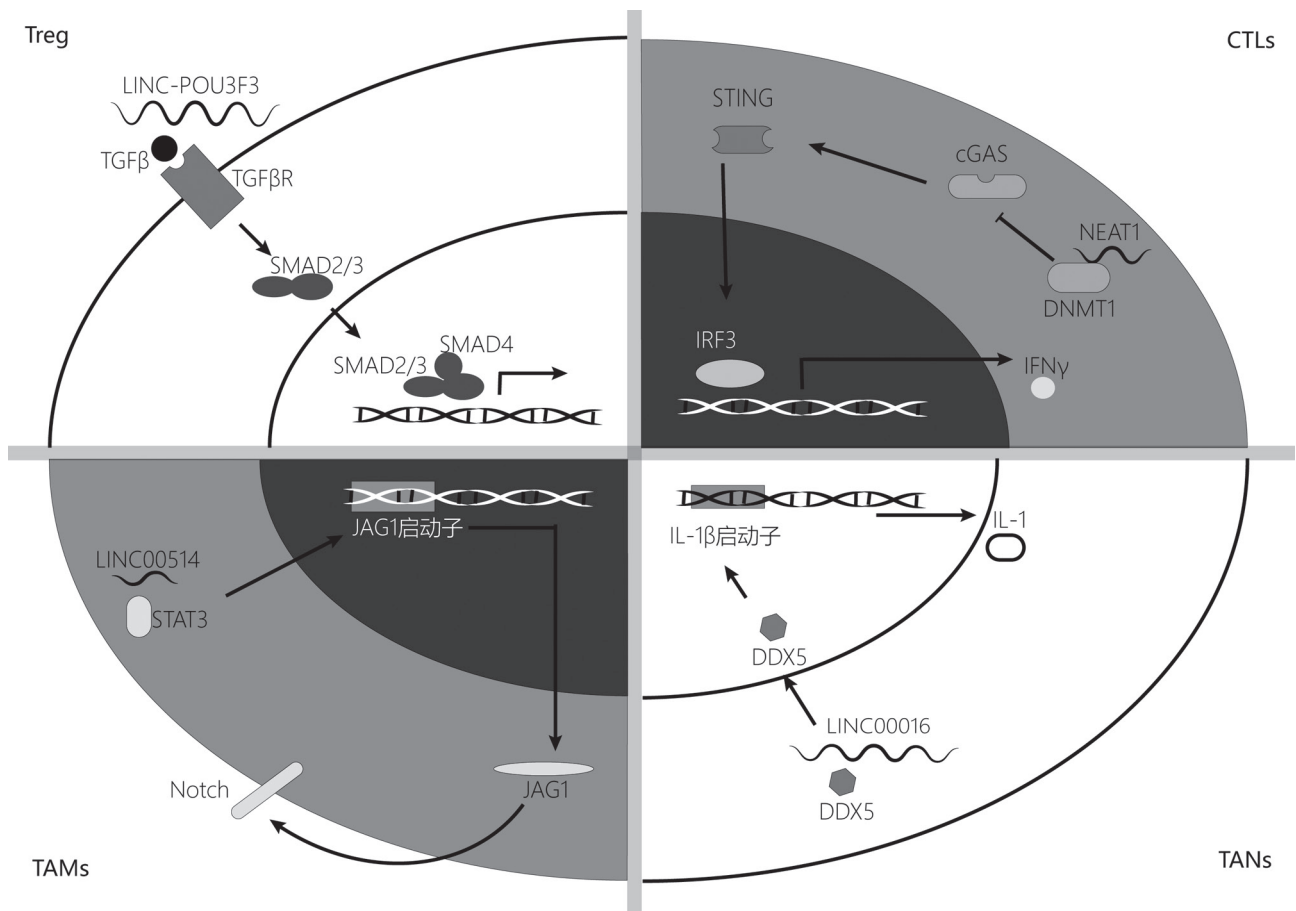


图1 LncRNAs与各类免疫细胞在肿瘤微环境中的相互作用

细胞功能的关键基因,其可维持 CTLA-4 稳定高表达;CTLA-4 通过与抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APC) CD80/CD86 结合,向 T 细胞传递抑制性信号^[19]。

部分 lncRNAs 在肿瘤微环境中参与多种信号通路促进 Treg 细胞增殖分化,从而促进免疫抑制性肿瘤微环境的形成以及肿瘤细胞的增殖,因此具有成为潜在治疗靶标的可能。例如在肝细胞癌中, lnc-EGFR 通过 EGFR 促进 Treg 细胞增殖分化并减少 CTLs 比重,进而促进肿瘤发展^[14]。Lnc-INSR 在儿童急性淋巴性白血病骨髓 CD4⁺ T 细胞中可增强 INSR 活性并抑制其泛素化,并在 T 细胞中增强 PI3K/AKT 信号通路的活化,从而促进 Treg 细胞的发生与分化成熟以及肿瘤细胞生长,因而成为儿童急性淋巴性白血病的潜在治疗靶点^[20]。LINC-POU3F3 在胃癌患者 Treg 细胞中显著高表达,通过与 TGF β 直接作用,促进 SMAD2/SMAD3 磷酸化并激活 TGF β 信号通路,从而增加 Treg 细胞比重^[21]。LncRNA 也可竞争性结合 miRNA 来调节 Treg 细胞分化。例如, SNHG1 在乳腺癌浸润 CD4⁺ T 细胞中的表达量与外周 CD4⁺ T 细胞相比明显增加,并且其可通过竞争性结合 miR-448 从而促进 IDO 表达^[22],而 IDO 可诱导 Treg 细胞分化成熟^[23]。

上述研究证明, lncRNAs 可直接或间接促进 Treg 细胞增殖分化,但也有小部分 lncRNAs 在肿瘤微环境中抑制 Treg 细胞的增殖分化。如,在肝细胞癌中, FENDRR 通过竞争性结合 miR-423-5p 来上调 GADD45B 表达并抑制免疫相关因子如 TGF- β 、IL-10、VEGF 等表达,从而间接抑制 Treg 细胞的免疫抑制功能,最终影响免疫抑制性肿瘤微环境的形成,展示了一定的肿瘤相关治疗潜力^[24]。

1.2 CTLs

CTLs 是抗肿瘤免疫的关键细胞,其可识别肿瘤细胞表达的 MHC I 类分子抗原从而通过多种途径杀伤肿瘤细胞^[25]。在肿瘤免疫逃逸过程中, CTLs 可出现功能紊乱甚至耗竭^[26]。而 lncRNA 在此过程中起着重要调节作用,如在肝癌组织中分离的 CD8⁺ T 细胞中加入外泌体(来源耗竭 CD8⁺ T 细胞)后,可发现其增殖能力减弱,并伴随 IFN γ 与 IL-2 的分泌减少。对耗竭的 CD8⁺ T 细胞外泌体与非耗竭的 CD8⁺ T 细胞外泌体进行转录组测序比较分析,发现有 257 个差异表达的 lncRNAs,且生物信息学分析提示这部分 lncRNAs 参与 CD8⁺ T 细胞的多种生物过程,如基因表达、代谢以及生物合成等^[27]。

在肿瘤微环境中, lncRNAs 不仅参与 CTLs 的耗竭,还通过参与其他信号通路来影响 CTLs 增殖。例如在肺癌中, NEAT1 明显高表达且其表达量与临床分期、淋巴结转移密切相关, NEAT1 还可与 DNMT1 结合从而抑制 cGAS/STING 信号通路;而在肺癌细胞中敲低 NEAT1 可激活 cGAS/STING 信号通路并促进 CXCL10、CCL5 和 IFN β 的表达, IFN β 作为 I 型干扰素可激活 I 型干扰素信号通路并促进 CTLs 增殖^[28]。在乳腺癌中, NKILA 可通过抑制 NF- κ B 来提高 CTLs 对活化诱导的细胞死亡 (activation-induced cell death, AICD) 过程的敏感性并减少 CTLs 比重,此项研究为 lncRNAs 参与过继疗法提供了可能性^[29]。以上研究提示, lncRNAs 可通过不同信号通路抑制 CTLs 增殖,并与多种临床病理因素相关,也是潜在的肿瘤相关治疗靶点。

此外, lncRNAs 还可竞争性结合 miRNA 来间接影响 PD-L1 的表达,从而抑制肿瘤微环境中 CTLs 的增殖。例如, LINC00473 在胰腺癌中可以与 miR-195-5P 竞争性结合从而上调 PD-L1;若在胰腺癌细胞中敲低 LINC00473 则 IL-10、PD-L1 表达下调,而 IL-4 与 IFN- γ 却表达增多,并伴有 CTLs 细胞凋亡减慢,比重增多,提示 LINC00473 可成为胰腺癌免疫疗法的潜在生物标志物^[30]。与上述研究类似, MALAT1、KCNQ1OT1 以及 SNHG14 也可在肿瘤微环境中间接抑制 CTLs 的增殖^[31-33],展现了 lncRNAs 间接参与免疫疗法的潜力。

2 固有免疫细胞

固有免疫细胞包括单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、DCs、NK 细胞以及 NKT 细胞等^[34],这些细胞在肿瘤微环境中与 lncRNAs 相互作用并影响免疫抑制性肿瘤微环境的形成。

2.1 肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)

TAMs 根据其来源可分为骨髓起源的巨噬细胞,以及在胚胎分化时期留在组织原位的巨噬细胞^[35];根据活化后的功能可分为具有促炎作用,即抗肿瘤作用的 M1 型,以及分泌多种免疫因子起免疫调节作用,即促肿瘤作用的 M2 型^[36]。有研究表明,肿瘤组织中 M1 型 / M2 型 TAMs 比值可对患者预后有一定提示作用^[35,37]。

部分 lncRNAs 通过竞争性结合 miRNA 来调节巨噬细胞 M2 极化相关基因,从而参与构建免疫抑制性肿瘤微环境,并促进肿瘤细胞增殖,加速疾病

进展。例如, 在非小细胞肺癌中, GNAS-AS1 可通过抑制 miR-4319 进而促进 NECAB3 的表达, 从而促进巨噬细胞 M2 极化以及肿瘤细胞增殖, 而且 GNAS-AS1 在肿瘤组织中的表达量与患者总体生存率显著负相关^[38]。在多发性骨髓瘤中, NEAT1 可竞争性结合 miR-214 来促进 B7-H3 的表达, 而 B7-H3 可激活 JAK2/STAT3 信号通路从而促进巨噬细胞 M2 极化, 并加速肿瘤进展^[39]。类似地, LINC00662、RP11-361F15.2、GNAS-AS1、PCAT6、LIMT、RPPH1 以及 LINC00514 等 lncRNAs 也可在肿瘤微环境中促进 TAMs 极化^[40-46], 表现出了在生物标志物及治疗靶点方面的应用前景。此外, 还有 lncRNAs 通过影响细胞因子来促进 TAMs 极化从而影响肿瘤转移等过程。如在肺癌组织中高表达的 TCF-4 可调节 lncRNA-XIST 表达, 并促进 IL-4 诱导的巨噬细胞 M2 极化^[47]; 在肝癌细胞系中过表达 HOTAIR 可刺激 CCL2 的产生从而招募 TAMs, 促进肿瘤细胞增殖与迁移^[48]; 在胆囊癌中, LNMAT1 可调节 CCL2 的转录从而招募 TAMs, 并促进肿瘤的淋巴结转移^[49]。

比较少见的是, 肿瘤微环境中的 TAMs 可分泌 lncRNAs 影响肿瘤细胞代谢与凋亡。如在乳腺癌中, TAMs 可分泌 HISLA 影响 PHD2 和 HIF-1 α 相互作用, 从而抑制 HIF-1 α 的羟基化和降解, 进而增强肿瘤细胞的有氧糖酵解和凋亡抗性, 并且 HISLA 在 TAMs 中的表达量与化疗疗效不良、患者生存期缩短显著相关^[50]。

2.2 骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)

MDSCs 是一群骨髓起源的异质性细胞, 包括单核细胞以及粒细胞^[51]。这些细胞在慢性感染、炎症、癌症等因素刺激下未能发育完全, 因此其功能与原本细胞类型截然不同, 可抑制包括肿瘤免疫在内的各种免疫反应^[52]。在肿瘤微环境中的 lncRNA 可通过多种机制影响 MDSCs 增殖分化及其免疫抑制效应, 从而影响肿瘤进展。如在结肠癌中, lnc-C/EBPb 可竞争性结合 C/EBPb 的异构体 LIP 进而抑制 C/EBPb 的激活, 最终抑制 MDSCs 发挥免疫抑制功能^[53]; 在动物实验中, 肿瘤微环境中脾脏粒细胞起源的 MDSCs (granulocytic myeloid derived suppressor cells, G-MDSCs) 表达的 HIF-1 α 可上调 Pvt1, 从而促进 Arg1 与 ROS 等氧化应激相关物质的表达, 进而促进 G-MDSCs 的免疫抑制作用^[54]; HOTAIRM1 在胰腺癌 MDSCs 中显著低表达, 若过表达 HOTAIRM1 则可促进 MDSCs 中 HOXA1 的表达, 从而下调 MDSCs

的免疫抑制效应, 最终促进抗肿瘤免疫并延缓肿瘤进展^[55]。

2.3 肿瘤相关中性粒细胞(tumor associated neutrophils, TANs)

TANs 作为肿瘤微环境中重要的炎症浸润细胞, 被认为参与肿瘤进展且与多种癌症预后不良相关^[56]。肿瘤微环境中的 TANs 与 lncRNAs 相关的研究有限, 但大都通过调节细胞因子的表达进而影响抗肿瘤效应。如在卵巢癌中, HOTTIP 可调节转录因子 c-Jun 促进 IL-6 的表达, 进而激活 TANs 中的 STAT3/PD-L1 通路, 并抑制 T 细胞增殖, 从而影响抗肿瘤免疫^[57]。在胶质瘤中, LINC01116 的表达量与患者预后不良负相关, 其可通过调节 DDX5 来增强 IL-1 β 的表达, 从而促进 TANs 的招募以及胶质瘤细胞的增殖^[58]。

2.4 DCs

DCs 作为 APC 向 CTLs 提供共刺激信号并在肿瘤免疫中发挥重要作用, 但由于 DCs 成熟发生在肿瘤内, 而肿瘤内又存在免疫抑制效应, 导致 DCs 难以诱导足够的抗肿瘤免疫效应^[59]。在肿瘤微环境中, lncRNAs 与 DCs 相互作用可影响 DCs 的分化成熟以及肿瘤细胞的迁移过程, 如 LINC00963 在胃癌组织中的表达量与患者淋巴结转移明显相关, 其可通过竞争性结合 miR-612 从而抑制 DCs 分化成熟^[60]。

2.5 NK细胞

NK 细胞是一类在固有免疫反应中起重要作用的淋巴细胞, 其可通过释放炎症因子、调节 T 细胞应答来激活适应性免疫反应^[61]。在肿瘤免疫反应过程中, NK 细胞更多得是起到免疫监视作用, 对肿瘤具有更广泛的反应性, 但特异性较低^[62]。lncRNA 作用于 NK 细胞可增强其杀伤功能, 如在肝癌中, GAS5 在 NK 细胞中显著下调, 若过表达 GAS5 则可通过影响 miR-544/RUNX3 轴来增强 IFN γ 的表达以及 NK 细胞的杀伤能力^[63]。

2.6 NKT细胞

NKT 细胞作为一类同时表达 NK 细胞表面受体以及 T 细胞表面受体的固有淋巴细胞^[64], 其与肿瘤微环境中 lncRNAs 作用关系的研究较少。如 LINC00240 在宫颈癌中通过与 miR-124-3p 结合诱导 STAT3 表达, 从而抑制主要组织相容性复合物 I 链相关基因 A (major histocompatibility complex class I chain-related protein A, MICA) 表达, 进而抑制 NKT 细胞的细胞毒作用, 表明 LINC00240 参与由 STAT3/MICA 轴调节的 NKT 细胞耐受并起促瘤作用^[65]。

3 应用前景及局限性

本文前两部分提及的诸多研究展示了肿瘤微环境中的 lncRNAs 在临床上的潜在应用价值 (表 1)。作为肿瘤生物标志物的 lncRNAs 可与临床病理因素

相结合共同为疾病进展以及相关治疗方案的选择提供参考。作为潜在治疗靶点的 lncRNAs 可在不同方面参与肿瘤免疫疗法, 如其可联合免疫检查点分子相关治疗并提升疗效, 也可辅助过继免疫疗法来增

表1 LncRNAs对肿瘤微环境中多种免疫细胞的调节作用

lncRNA	免疫细胞	肿瘤类型	调节途径	免疫相关机制	临床意义	引文
Lnc-EGFR	Treg	肝癌	EGFR	促进Treg增殖分化	促进肿瘤进展	[14]
Lnc-INSR	Treg	儿童急性淋巴细胞白血病	INSR/PI3K/AKT	促进Treg分化成熟	潜在治疗靶点	[20]
LINC-POU3F3	Treg	胃癌	TGF β 信号通路	促进Treg增殖	-	[21]
SNHG1	Treg	乳腺癌	miR-448/IDO	促进Treg分化	-	[22]
FENDRR	Treg	肝癌	miR-423-5p/GADD45B	抑制Treg相关免疫因子	潜在治疗靶点	[24]
NEAT1	CTLs	肺癌	cGAS/STING/IFN β	抑制CTLs增殖	与临床分期、淋巴结转移密切相关	[28]
NKILA	CTLs	乳腺癌	NF- κ B	调节AICD过程	参与过继疗法潜在可能性	[29]
LINC00473	CTLs	胰腺癌	miR-195-5P/PD-L1	抑制CTLs增殖	潜在生物标志物	[30]
MALAT1	CTLs	弥漫性大B细胞淋巴瘤	miR-195/PD-L1	抑制CTLs增殖	可能提升免疫疗法有效性	[31]
KCNQ1OT1	CTLs	前列腺癌	miR-15a/PD L1	抑制CTLs增殖	潜在治疗靶点	[32]
SNHG14	CTLs	弥漫性大B细胞淋巴瘤	miR-5590-3p/PD-L1	抑制CTLs增殖	可能提升免疫疗法有效性	[33]
GNAS-AS1	TAMs	非小细胞肺癌	miR-4319/NECB3	促进M2型TAMs极化	与患者总体生存率负相关	[38]
NEAT1	TAMs	多发性骨髓瘤	miR-214/B7-H3/JAK2/STAT3	促进M2型TAMs极化	潜在治疗靶点	[39]
LINC00662	TAMs	肝癌	miR-15a/WNT3A/Wnt/ β -catenin	促进M2型TAMs极化	潜在生物标志物	[40]
RP11-361F15.2	TAMs	骨肉瘤	miR-30c-5p/CPEB4	促进M2型TAMs极化	与患者预后不良相关	[41]
GNAS-AS1	TAMs	乳腺癌	miR-433-3p/GATA3	促进M2型TAMs极化	潜在治疗靶点	[42]
PCAT6	TAMs	胆管癌	miR-326/RohA	促进M2型TAMs极化	潜在治疗靶点	[43]
LIMT	TAMs	卵巢癌	EGFR/ERK信号通路	促进M2型TAMs极化	潜在生标志物	[44]
LINC00514	TAMs	乳腺癌	STAT3/Jagged1/Notch信号通路	促进M2型TAMs极化	-	[45]
RPPH1	TAMs	结肠癌	TUBB3	促进M2型TAMs极化	潜在预后标志物	[46]
XIST	TAMs	肺癌	TCF-4/IL-10/Arg-1/CD163/IL-4	促进M2型TAMs极化	潜在治疗靶点	[47]
HOTAIR	TAMs	肝癌	CCL2	促进TAMs增殖	-	[48]
LNMAT1	TAMs	胆囊癌	CCL2	促进TAMs激活与极化	潜在治疗靶点	[49]
HISLA	TAMs	乳腺癌	PHD2/HIF-1 α	促进肿瘤细胞抗凋亡	潜在治疗靶点	[50]
Lnc-C/EBPb	MDSCs	结肠癌	C/EBPb	抑制MDSCs功能	-	[51]
Pvt1	MDSCs	肺癌	Arg1	促进MDSCs发挥免疫抑制功能	潜在治疗靶点	[54]
HOTAIRM1	MDSCs	肺腺癌	HOXA1/Arg1	抑制MDSCs发挥免疫抑制功能	潜在治疗靶点	[55]
HOTTIP	TANs	卵巢癌	STAT3/PD-L1	促进TANs表达PD-L1	潜在治疗靶点	[57]
LINC01116	TANs	胶质瘤	DDX5/IL-1 β	促进TANs的招募	潜在治疗靶点	[58]
LINC00963	DCs	胃癌	miR-612/CDC5L	抑制DCs分化成熟	潜在治疗靶点	[60]
GAS5	NK	肝癌	miR-544/RUNX	促进NK细胞杀伤效应	潜在治疗靶点	[63]
LINC00240	NKT	宫颈癌	miR-124-3p/STAT3/MIC-A	抑制NKT细胞激活	-	[65]

强疗效, 还可参与肿瘤微环境的重编程相关疗法从而改变肿瘤微环境免疫抑制特性。而这些研究也存在一定局限性, 如 lncRNAs 作为非编码 RNA 相比于编码 RNA 表达量更低, 其对免疫细胞的间接影响有限; 如何保证其作为治疗靶点时, 在肿瘤微环境中作用于特定免疫细胞而又不影响其他免疫细胞; 部分研究存在应用人源细胞系接种裸鼠造模的情况, 此类模型所得出的研究结果还需要进一步验证。

4 讨论

肿瘤微环境中的 lncRNAs 与各类免疫细胞相互作用并影响免疫细胞比重及功能, 进而影响肿瘤微环境的免疫抑制特性, 最终影响肿瘤进展甚至患者预后。这类相互作用关系也为 lncRNAs 参与肿瘤免疫疗法以及生物标志物相关研究提供了理论基础及新思路。相信 lncRNAs 作为肿瘤免疫微环境中的重要组成部分将释放更大潜力, 进一步助力肿瘤免疫疗法的研发与应用。

[参 考 文 献]

- [1] Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Lett*, 2017, 387: 61-8
- [2] Osipov A, Saung MT, Zheng L, et al. Small molecule immunomodulation: the tumor microenvironment and overcoming immune escape. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 224
- [3] Rodell CB, Arlauckas SP, Cuccarese MF, et al. TLR7/8-agonist-loaded nanoparticles promote the polarization of tumour-associated macrophages to enhance cancer immunotherapy. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2: 578-88
- [4] Tang L, Zheng Y, Melo MB, et al. Enhancing T cell therapy through TCR-signaling-responsive nanoparticle drug delivery. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 707-16
- [5] Saeed M, Gao J, Shi Y, et al. Engineering nanoparticles to reprogram the tumor immune microenvironment for improved cancer immunotherapy. *Theranostics*, 2019, 9: 7981-8000
- [6] Wang H, Tang Y, Fang Y, et al. Reprogramming tumor immune microenvironment (TIME) and metabolism via biomimetic targeting codelivery of Shikonin/JQ1. *Nano Lett*, 2019, 19: 2935-44
- [7] Jiang S, Cheng SJ, Ren LC, et al. An expanded landscape of human long noncoding RNA. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 7842-56
- [8] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*, 2018, 172: 393-407
- [9] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm. *Cancer Res*, 2017, 77: 3965-81
- [10] Kim J, Piao HL, Kim BJ, et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis. *Nat Genet*, 2018, 50: 1705-15
- [11] Chen C, Luo Y, He W, et al. Exosomal long noncoding RNA LNMAT2 promotes lymphatic metastasis in bladder cancer. *J Clin Invest*, 2020, 130: 404-21
- [12] Chen Y, Lin Y, Shu Y, et al. Interaction between N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification and noncoding RNAs in cancer. *Mol Cancer*, 2020, 19: 94
- [13] Xu S, Wang Q, Kang Y, et al. Long Noncoding RNAs control the modulation of immune checkpoint molecules in cancer. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8: 937-51
- [14] 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
- [15] Xu M, Xu X, Pan B, et al. LncRNA SATB2-AS1 inhibits tumor metastasis and affects the tumor immune cell microenvironment in colorectal cancer by regulating SATB2. *Mol Cancer*, 2019, 18: 135
- [16] Hu Q, Ye Y, Chan LC, et al. Oncogenic lncRNA downregulates cancer cell antigen presentation and intrinsic tumor suppression. *Nat Immunol*, 2019, 20: 835-51
- [17] Lucca LE, Dominguez-Villar M. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 680-93
- [18] Ohkura N, Sakaguchi S. Transcriptional and epigenetic basis of Treg cell development and function: its genetic anomalies or variations in autoimmune diseases. *Cell Res*, 2020, 30: 465-74
- [19] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res*, 2019, 79: 4557-66
- [20] 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
- [21] Xiong G, Yang L, Chen Y, et al. Linc-POU3F3 promotes cell proliferation in gastric cancer via increasing Treg distribution. *Am J Transl Res*, 2015, 7: 2262-9
- [22] 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
- [23] Sun J, Yu J, Li H, et al. Upregulated expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in CHO cells induces apoptosis of competent T cells and increases proportion of Treg cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 82
- [24] Yu Z, Zhao H, Feng X, et al. Long non-coding RNA FENDRR acts as a miR-423-5p sponge to suppress the Treg-mediated immune escape of hepatocellular carcinoma cells. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 516-29
- [25] Borst J, Ahrends T, Bąbala N, et al. CD4 T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 635-47

- [26] Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8 cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 8509-21
- [27] Wang X, Shen H, He Q, et al. Exosomes derived from exhausted CD8⁺ T cells impaired the anticancer function of normal CD8⁺ T cells. *J Med Genet*, 2019, 56: 29-31
- [28] Ma F, Lei YY, Ding MG, et al. LncRNA NEAT1 interacted with DNMT1 to regulate malignant phenotype of cancer cell and cytotoxic T cell infiltration via epigenetic inhibition of p53, cGAS, and STING in lung cancer. *Front Genet*, 2020, 11: 250
- [29] 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: 1112-25
- [30] Zhou WY, Zhang MM, Liu C, et al. Long noncoding RNA LINC00473 drives the progression of pancreatic cancer via upregulating programmed death-ligand 1 by sponging microRNA-195-5p. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 23176-89
- [31] Wang QM, Lian GY, Song Y, et al. LncRNA MALAT1 promotes tumorigenesis and immune escape of diffuse large B cell lymphoma by sponging miR-195. *Life Sci*, 2019, 231: 116335
- [32] Chen QH, Li B, Liu DG, et al. LncRNA KCNQ1OT1 sponges miR-15a to promote immune evasion and malignant progression of prostate cancer via up-regulating PD-L1. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 394
- [33] 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
- [34] Demaria O, Cornen S, Daëron M, et al. Harnessing innate immunity in cancer therapy. *Nature*, 2019, 574: 45-56
- [35] Pathria P, Louis TL, Varner JA. Targeting tumor-associated macrophages in cancer. *Trends Immunol*, 2019, 40: 310-27
- [36] Xia Y, Rao L, Yao H, et al. Engineering macrophages for cancer immunotherapy and drug delivery. *Adv Mater*, 2020, 32: e2002054
- [37] Jayasingam SD, Citartan M, Thang TH, et al. Evaluating the polarization of tumor-associated macrophages into M1 and M2 phenotypes in human cancer tissue: technicalities and challenges in routine clinical practice. *Front Oncol*, 2019, 9: 1512
- [38] Li Z, Feng C, Guo J, et al. GNAS-AS1/miR-4319/NECAB3 axis promotes migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by altering macrophage polarization. *Funct Integr Genomics*, 2020, 20: 17-28
- [39] Gao Y, Fang P, Li WJ, et al. LncRNA NEAT1 sponges miR-214 to regulate M2 macrophage polarization by regulation of B7-H3 in multiple myeloma. *Mol Immunol*, 2020, 117: 20-8
- [40] 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: 462-83
- [41] Yang D, Liu K, Fan L, et al. LncRNA RP11-361F15.2 promotes osteosarcoma tumorigenesis by inhibiting M2-Like polarization of tumor-associated macrophages of CPEB4. *Cancer Lett*, 2020, 473: 33-49
- [42] Liu SQ, Zhou ZY, Dong X, et al. LncRNA GNAS-AS1 facilitates ER⁺ breast cancer cells progression by promoting M2 macrophage polarization via regulating miR-433-3p/GATA3 axis. *Biosci Rep*, 2020, 40: BSR20200626
- [43] Tu J, Wu F, Chen L, et al. Long non-coding RNA PCAT6 induces M2 polarization of macrophages in cholangiocarcinoma modulating miR-326 and RhoA-ROCK signaling pathway. *Front Oncol*, 2020, 10: 605877
- [44] Zeng XY, Xie H, Yuan J, et al. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20: 956-66
- [45] Tao S, Chen Q, Lin C, et al. Linc00514 promotes breast cancer metastasis and M2 polarization of tumor-associated macrophages via Jagged1-mediated notch signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 191
- [46] Liang ZX, Liu HS, Wang FW, 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
- [47] Sun Y, Xu J. TCF-4 regulated lncRNA-XIST promotes M2 polarization of macrophages and is associated with lung cancer. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8055-62
- [48] Fujisaka Y, Iwata T, Tamai K, et al. Long non-coding RNA HOTAIR up-regulates chemokine (C-C motif) ligand 2 and promotes proliferation of macrophages and myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma cell lines. *Oncol Lett*, 2018, 15: 509-14
- [49] Chen C, He W, Huang J, et al. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment. *Nat Commun*, 2018, 9: 3826
- [50] Chen F, Chen J, Yang L, et al. Extracellular vesicle-packaged HIF-1 α -stabilizing lncRNA from tumour-associated macrophages regulates aerobic glycolysis of breast cancer cells. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 498-510
- [51] Yang Z, Guo J, Weng L, et al. Myeloid-derived suppressor cells-new and exciting players in lung cancer. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 10
- [52] Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5: 3-8
- [53] Gao Y, Sun W, Shang W, et al. Negatively regulates the suppressive function of myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6: 1352-63
- [54] 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
- [55] 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
- [56] Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity*, 2019, 50: 924-40
- [57] 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
- [58] Wang T, Cao L, Dong X, et al. LINC01116 promotes tumor proliferation and neutrophil recruitment via DDX5-mediated regulation of IL-1 β in glioma cell. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 302
- [59] Gardner A, Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol*, 2016, 37: 855-65
- [60] Zhu H, Tang JH, Zhang SM, et al. Long noncoding RNA LINC00963 promotes CDC5L-mediated malignant progression in gastric cancer. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12999-3013
- [61] Del Vecchio F, Martinez-Rodriguez V, Schukking M, et al. Professional killers: the role of extracellular vesicles in the reciprocal interactions between natural killer, CD8⁺ cytotoxic T-cells and tumour cells. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10: e12075
- [62] Shaver KA, Croom-Perez TJ, Copik AJ. Natural killer cells: the linchpin for successful cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2021, 12: 679117
- [63] Fang P, Xiang L, Chen W, et al. LncRNA GAS5 enhanced the killing effect of NK cell on liver cancer through regulating miR-544/RUNX3. *Innate Immun*, 2019, 25: 99-109
- [64] Cortés-Selva D, Dasgupta B, Singh S, et al. Innate and innate-like cells: the future of chimeric antigen receptor (CAR) cell therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42: 45-59
- [65] Zhang Y, Li X, Zhang J, et al. Natural killer T cell cytotoxic activity in cervical cancer is facilitated by the LINC00240/microRNA-124-3p/STAT3/MICA axis. *Cancer Lett*, 2020, 474: 63-73