

# Nature Cancer | 南模生物助力揭示lncRNA调控化疗后巨噬细胞功能转换

2021年4月12日，中山大学孙逸仙纪念医院宋尔卫/苏士成课题组课题组在 Nature Cancer 上在线发表了题为The IRENA lncRNA converts Chemotherapy-polarized tumor-suppressing Macrophages to Tumor-promoting Phenotypes in Breast Cancer的研究论文，该研究发现化疗后的巨噬细胞同时具有促进肿瘤进展及抗肿瘤免疫两种作用，lncRNA IRENA在促进肿瘤进展中具有重要作用。南模生物为该研究构建了IRENA Tg小鼠模型。

人体内环境对癌细胞的影响就像生态系统对其中的生物影响一样，肿瘤细胞与局部肿瘤微环境中的细胞因子、非细胞因子以及远处的转移前生态情况之间的相互作用影响着肿瘤的进展和对治疗的敏感性。化疗已被证明可以通过诱导I型干扰素(interferon, IFN)反应来重新编程炎症肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)从而增强抗肿瘤免疫【1】。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是TME中主要的炎症浸润细胞，既往报道认为TAM通常呈现促进肿瘤进展、抑制免疫反应的M2样表型(M2-like)，而由IFN等细胞因子激活的巨噬细胞呈现抗肿瘤免疫的M1表型，因此，对TAM的“再教育”已被认为是对抗癌症的有效治疗方法【2】。然而，已经发现IFN激活的巨噬细胞可以产生多种炎症细胞因子，包括IL-1 $\beta$ 和IL-18等【3】，其中有些因子可以促进肿瘤的进展。在这样一个矛盾的背景下，化疗药物作用后，TME中产生的IFN如何影响巨噬细胞在抗肿瘤免疫和促进肿瘤进展方面的作用仍不清楚。

2021年4月12日，中山大学孙逸仙纪念医院宋尔卫/苏士成课题组合作在 Nature Cancer 上在线发表了题为The IRENA lncRNA converts Chemotherapy-polarized tumor-suppressing Macrophages to Tumor-promoting Phenotypes in Breast Cancer的研究论文，该研究发现化疗后的巨噬细胞同时具有促进肿瘤进展及抗肿瘤免疫两种作用，lncRNA IRENA在促进肿瘤进展中具有重要作用。

南模生物为该研究构建了IRENA Tg小鼠模型。

nature  
cancer

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s43018-021-00196-7>

 Check for updates

## The IRENA lncRNA converts chemotherapy-polarized tumor-suppressing macrophages to tumor-promoting phenotypes in breast cancer

Jiang Liu<sup>1,2,3,15</sup>, Liyan Lao<sup>1,2,15</sup>, Jianing Chen<sup>1,2,3,15</sup>, Jiang Li<sup>1,2</sup>, Wenfeng Zeng<sup>1,2</sup>, Xiaofeng Zhu<sup>1,2</sup>, Jiaqian Li<sup>1,2</sup>, Xueman Chen<sup>1,2</sup>, Linbin Yang<sup>1,2,3</sup>, Yue Xing<sup>1,2</sup>, Fei Chen<sup>1,2</sup>, Di Huang<sup>1,2,3</sup>, Xiaoqian Zhang<sup>1,2</sup>, Wei Wei<sup>4</sup>, Chang Gong<sup>1,2,3</sup>, Shuya Huang<sup>5,6</sup>, Zhigang Yu<sup>5,6</sup>, Zhihua Li<sup>7</sup>, Linhan Yang<sup>8</sup>, Jinping Liu<sup>8</sup>, Xiaozhen Liu<sup>9</sup>, Qinghui Zheng<sup>10</sup>, Xuli Meng<sup>10</sup>, Jing Liang<sup>11</sup>, Luyang Sun<sup>11</sup>, Musheng Zeng<sup>12</sup>, Mengfeng Li<sup>13</sup>, Qiang Liu<sup>1,2,3</sup>, Shicheng Su<sup>1,2,3,13</sup> and Erwei Song<sup>1,2,3,13,14</sup>

该研究首先通过比较化疗前和化疗后肿瘤微环境中TAM的mRNA的表达以及蛋白组学的差异，发现化疗后的肿瘤微环境中升高的IFN使巨噬细胞从“M2”型转变为呈促炎的“M1样”表型，两个重要的炎症信号通路Jak1-STAT1及NF-κB被活化。进一步，合作组发现化疗后肿瘤中的巨噬细胞通过NF-κB调控的细胞因子IL-6、IL-8和TNF-α作用于肿瘤细胞促进肿瘤进展；同时，它们还可以通过STAT1调控的细胞因子CXCL9、CXCL10和IL-15募集并激活CTL，增强抗肿瘤免疫，从而使得巨噬细胞具有促肿瘤、抗肿瘤两种相反的作用。然而，NF-κB信号介导的促肿瘤作用超过了STAT1信号介导的抗肿瘤免疫作用，甚至比化疗前的TAMs促进肿瘤进展的作用还更强。

长链非编码RNA (Long non-coding RNAs, lncRNAs) 可以通过调节免疫细胞的生存、分化和细胞因子的产生，在固有免疫和获得性免疫中发挥关键作用【4】。在机制上，lncRNA可能参与了炎症介质作用下肿瘤细胞、免疫细胞中促炎和抗炎基因的表达调控【5,6】。近年来，宋尔卫/苏士成合作组及其他课题组发现了一些可以通过与信号转导过程中关键节点蛋白相互作用的lncRNA，包括NKILA、lncNBR2、lnc-TSI、HISLA、HIFAL等，因此，lncRNA也可能参与调控化疗后肿瘤中巨噬细胞的功能变化。进一步该研究通过对化疗前后巨噬细胞中的lncRNA进行高通量筛选，发现lncRNA IRENA参与了化疗后巨噬细胞的促肿瘤作用。合作组通过同源重组的方法，构建了巨噬细胞条件性修饰IRENA的小鼠 (csf1r-cre;IRENA<sup>loxP/loxP</sup>;IRENA<sup>Tg</sup>)，这也是首次在小鼠中的条件性修饰lncRNA的报道。在与自发成瘤小鼠 (MMTV-PyMT) 杂交得到巨噬细胞条件性IRENA敲除的自发成瘤小鼠 (PyMT;KO) 和IRENA回补自发瘤小鼠 (PyMT;KO;tg) 后，通过用化疗药物处理来观察不同基因型小鼠对化疗的反应情况，发现敲除巨噬细胞中的IRENA可以提高肿瘤对化疗的敏感性，回补IRENA可以逆转该情况 (图1)。在机制研究方面，该研究发现IRENA是由IFN激活的信号通路Jak1-STAT1调控的，进一步经RNA pulldown实验及蛋白质谱分析发现，与IRENA相互作用的功能蛋白是一个RNA感受器 - Protein kinase R (PKR)。IRENA通过两个茎环结构将PKR单体“吸引”在一起，促进PKR形成同二聚体并发生磷酸化，而磷酸化的PKR可以激活NF-κB信号通路，导致巨噬细胞获得促肿瘤的功能，而不影响STAT1活化作用下的抗肿瘤免疫。

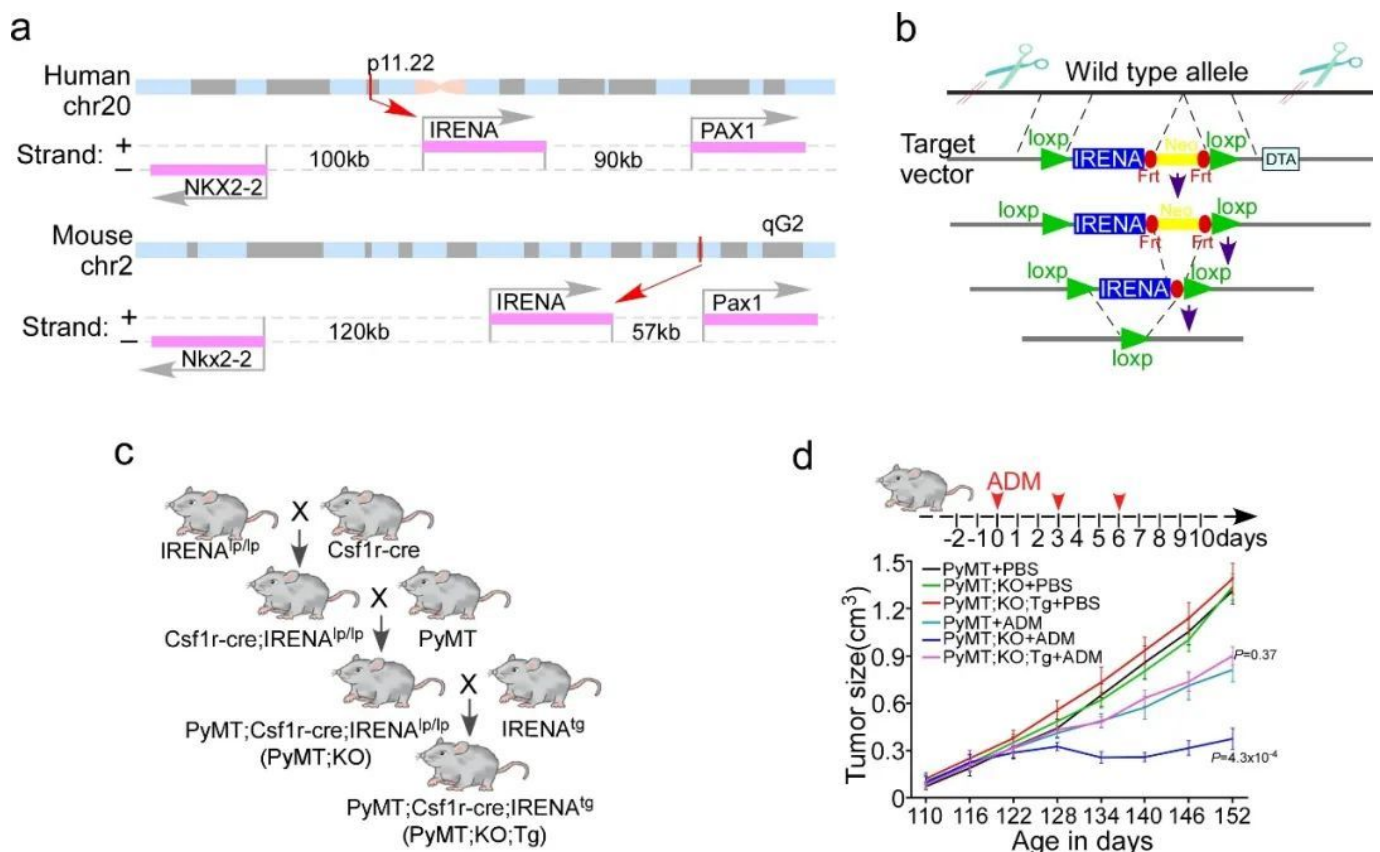


图1 巨噬细胞条件性修饰IRENA的自发成瘤小鼠的构建及对化疗的敏感性

该研究首次利用巨噬细胞条件敲除lncRNA的自发成瘤小鼠，揭示了化疗可以重塑肿瘤生态系统，使巨噬细胞同时具有“双刃剑”的促进肿瘤进展和抗肿瘤免疫的作用。而lncRNA IRENA可以调控巨噬细胞促肿瘤和抗肿瘤作用的走向，可以作为一个抗肿瘤/促肿瘤的开关，同时也是充满吸引力的提高化疗敏感性、改善患者预后的靶点（图2）。

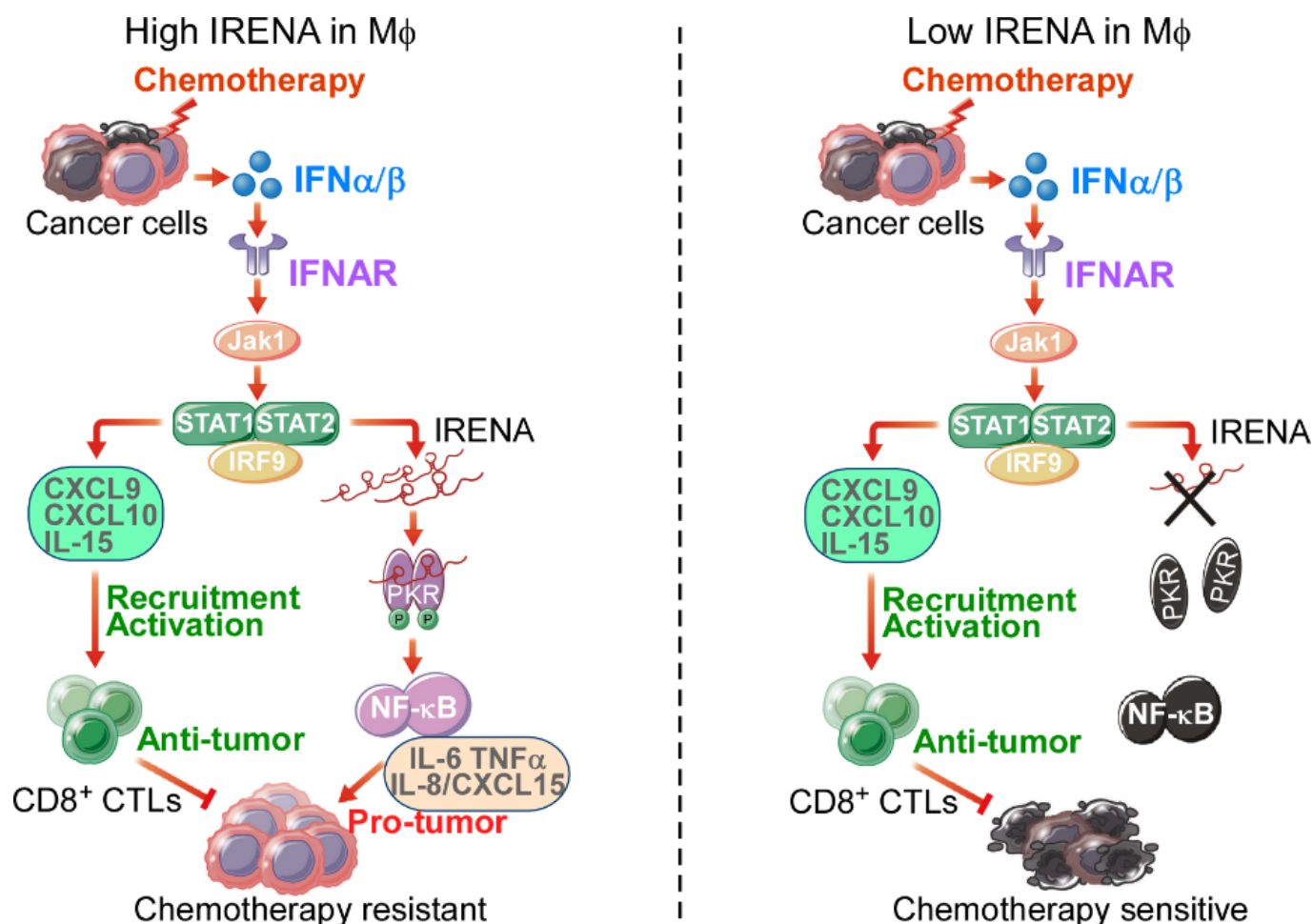


图2 该研究发现的机制示意图

据悉，宋尔卫院士、苏士成教授是本论文的共同通讯作者，刘江医师、劳丽燕博士和陈嘉宁博士为本文的共同第一作者。

原文链接：

<https://dx.doi.org/10.1038/s43018-021-00196-7>

本文转载自BioArt公众号

## 参考文献

- 1 Sistigu, A. et al. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat Med* 20, 1301-1309, doi:10.1038/nm.3708 (2014).
- 2 Bronte, V. & Murray, P. J. Understanding local macrophage phenotypes in disease: modulating macrophage function to treat cancer. *Nat Med* 21, 117-119, doi:10.1038/nm.3794 (2015).
- 3 Novikov, A. et al. Mycobacterium tuberculosis triggers host type I IFN signaling to regulate IL-1beta production in human macrophages. *J Immunol* 187, 2540-2547, doi:10.4049/jimmunol.1100926 (2011).
- 4 Chen, Y. G., Satpathy, A. T. & Chang, H. Y. Gene regulation in the immune system by long noncoding RNAs. *Nat Immunol* 18, 962-972, doi:10.1038/ni.3771 (2017).
- 5 Atianand, M. K. et al. A Long Noncoding RNA lincRNA-EPS Acts as a Transcriptional Brake to Restrain Inflammation. *Cell* 165, 1672-1685, doi:10.1016/j.cell.2016.05.075 (2016).
- 6 Carpenter, S. et al. A Long Noncoding RNA Mediates Both Activation and Repression of Immune Response Genes. *Science* 341, 789-792, doi:10.1126/science.1240925 (2013).