

## · 导向与述评 ·

## 长链非编码 RNAs 在抗病毒固有免疫中研究进展

徐 睿, 姚然然, 俞双双, 梁佳伟, 唐荣淳, 张 君

**[摘要]** 长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs) 作为一类重要的调控分子, 在表观遗传学、转录及转录后等多水平参与免疫反应调控。在抗病毒固有免疫反应中, lncRNAs 主要通过与蛋白质、DNA、微小 RNA、信使 RNA 等互作来发挥调节作用; 与此同时, 病毒亦可通过自身 lncRNAs 作用于宿主参与免疫逃逸。本文概括了 lncRNAs 在调控抗病毒固有免疫中的重要作用和相关机制, 以及 lncRNAs 在宿主-病毒互作中免疫逃逸等最新研究进展, 以期对病毒感染性疾病提供新的研究思路和诊疗方法。

**[关键词]** 长链非编码 RNAs; 固有免疫; 竞争性内源 RNAs; I 型干扰素; 炎症反应

**[中国图书资料分类号]** R392.11; R342.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-8134(2020)05-0391-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.002

## Advances of long non-coding RNAs in antiviral innate immunity

XU Rui, YAO Ran-ran, YU Shuang-shuang, LIANG Jia-wei, TANG Rong-chun, ZHANG Jun\*

NHC Key Laboratory of Medical Immunology, Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, 100191, China

\*Corresponding author, E-mail: junzhang@bjmu.edu.cn

**[Abstract]** Long non-coding RNAs (lncRNAs) are critical regulators and modulate immune response epigenetically, transcriptionally and post-transcriptionally. In antiviral innate immunity, lncRNAs mainly exert regulation effect through interaction with proteins, DNAs, miRNAs, mRNAs and so on. Meanwhile, viruses are involved in the immune evasion by their own lncRNAs. This review summarizes the functions and related mechanism of lncRNAs in regulation of innate immune responses and recent advances of lncRNAs mediating immune evasion in the host-viruses interaction, so as to provide a new direction for the studies and therapeutic strategies of viral infectious diseases.

**[Key words]** long non-coding RNAs; innate immunity; ceRNAs; type I IFN; inflammation

固有免疫是机体抵御病原体入侵的第一道防线。RNA 病毒感染机体后, 可被固有免疫细胞内体膜上的 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 成员识别, TLR3 和 TLR7/8 分别结合病毒双链 RNA 或单链 RNA, 随后招募接头蛋白  $\beta$  干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR domain containing adapter-inducing interferon- $\beta$ , TRIF) 或髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)<sup>[1]</sup>。游离于胞质中的病毒 RNA 可被维甲酸诱导基因 I 样受体家族 (retinoic acid induced gene-I like receptors, RLRs) 监视, 其中维甲酸诱导基因 I (retinoic acid induced gene-I, RIG-I) 主要识别 5' 端三磷酸结构的短双链 RNA, 黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation associated gene 5, MDA5) 识别长双链 RNA, 募集接头蛋白线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial

antiviral signaling, MAVS), 活化下游信号通路<sup>[2]</sup>。DNA 病毒侵入细胞后, 被环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)、干扰素诱导蛋白 16、DNA 依赖的干扰素调节因子激活物等 DNA 受体识别, 并募集接头蛋白干扰素基因刺激分子 (stimulator of interferon genes, STING)<sup>[3]</sup>。上述接头分子 (TRIF、MyD88、MAVS、STING) 分别被激活后, 招募共同的下游激酶, 如 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)、核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白激酶复合物 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinases, IKKs), 进而激活下游转录因子, 如核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 或 IRF7, 协同诱导 I 型干扰素 (type I interferons, I-IFNs)、一系列炎症因子和趋化因子的表达和分泌, 产生有效的抗病毒免疫应答<sup>[4]</sup>。

免疫反应过弱不利于病毒的清除, 过强则易导致机体功能紊乱甚至疾病的发生, 因此确保适度的抗病毒效应对维持机体免疫稳态至关重要。

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81873871)

**[作者单位]** 100191, 北京大学基础医学院免疫学系卫健委医学免疫学重点实验室 (徐睿、姚然然、俞双双、梁佳伟、唐荣淳、张君)

**[通信作者]** 张君, E-mail: junzhang@bjmu.edu.cn

为了实现此目标,固有免疫系统在多层次受到精密调控,多年来翻译后修饰作用如蛋白磷酸化、泛素化等在此领域的调控受到广泛关注。

越来越多的证据显示,长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs) 在固有免疫反应中发挥了重要的调控作用。lncRNAs 可通过多种机制调节固有免疫相关基因的表达,与病毒复制及其所致疾病的发生发展密切相关;此外,病毒编码的 lncRNAs 还能通过多种方式调控自身生命周期、抑制宿主免疫应答、介导免疫逃逸。本文聚焦 lncRNAs 在抗病毒固有免疫应答中的调控功能、宿主-病毒互作的机制,以期对相关疾病的诊疗提供新思路。

## 1 lncRNAs 概述

**1.1 基本情况和分类** 在人类基因组 30 亿碱基对中,约 75% 的核酸序列转录为 RNA,其中仅有 1.5% 用于编码蛋白质,其余近 74% 的转录产物为非编码 RNAs (non-coding RNAs, ncRNAs) [5]。ncRNAs 指不具备蛋白编码能力的 RNA,其中包括核糖体 RNA、转运 RNA、小核仁 RNA 和 lncRNAs 等。lncRNAs 是转录本长度 > 200 个核苷酸 (200 ~ 100 000 nt) 的 ncRNAs 的总称 [6]。其与信使 RNA (messenger RNAs, mRNAs) 有很多共同点:由 RNA 聚合酶 II 转录,有 5' 末端 7 甲基鸟嘌呤帽结构,可变剪切,部分有 poly (A) 尾。根据 lncRNAs 的转录方向性、与邻近蛋白编码基因的相对位置关系, lncRNAs 可分为基因间 lncRNAs (long intergenic ncRNAs, lincRNAs)、天然反义转录本 (natural antisense transcript, NAT)、内含子转录本、双向 lncRNAs、增强子 RNAs (enhancer RNAs, eRNAs)、snoRNA 结尾的 lncRNAs (sno-lncRNAs) 等 [7]。

**1.2 表达特点和作用机制** lncRNAs 广泛分布在宿主细胞的亚细胞结构中,包括胞膜、胞浆、胞核和核内旁斑,在细胞中的不同定位提示它们具有不同的功能和调控机制 [8]。细胞核 lncRNAs 主要参与转录调控,可顺式或反式地结合在调控基因附近,通过招募转录因子、组蛋白修饰因子,调控 RNA 的可变剪切,或改变染色质开放性、DNA 3D 结构等促进或抑制靶基因的转录 [9]。细胞质 lncRNAs 主要负责调控蛋白质功能,通过影响蛋白质翻译后修饰,改变成熟转录本的稳定性,或者作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNAs) 发挥基因表达调节功能。

lncRNAs 在细胞内通过与蛋白质、DNA、RNA 互作,作为信号、诱饵、向导、竞争因子、分子支架等,参与调控基因的转录、翻译,改变

蛋白的功能等 [10]。主要功能包括:① lncRNAs 与蛋白质结合可改变其染色质定位、翻译后修饰、稳定性等;② lncRNAs 与 DNA 结合可调节邻近区域的基因转录;③ 作为 ceRNAs 与微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 结合,吸附 miRNAs 从而解除其对下游靶基因的抑制作用;④ lncRNAs 与长链 RNA 结合,包括改变 mRNAs 的稳定性,调节 pre-mRNAs、pre-miRNAs 的剪切等 [11]。lncRNAs 的蛋白质编码能力是有限或者缺乏的,但部分 lncRNAs 内部的开放阅读框有翻译功能,在特定物种或组织中可以编码一些长度 < 100 个氨基酸的功能性小肽发挥调节作用 [12]。

lncRNAs 与其他 ncRNAs 相比,其结构复杂、种类繁多、作用机制多样、异质性大 [13];与 mRNAs 相比,其物种保守性差、表达丰度低。但 lncRNAs 比 mRNAs 具有更好的细胞和组织特异性,lncRNAs 的转录激活往往发生在特定时间、特定组织中,这与免疫系统抗击病原体的快速应答与免疫稳态密不可分。

## 2 lncRNAs 调控宿主抗病毒固有免疫反应

**2.1 宿主 lncRNAs 对抗病毒固有免疫信号通路的调节** lncRNAs 在宿主-病毒互作中扮演着重要角色。研究表明许多 RNA 或 DNA 病毒可以激活包括 IFN 途径在内的免疫相关信号通路,影响 lncRNAs 的表达 [8]。例如 SARS 冠状病毒、流感/副流感病毒、狂犬病病毒等 RNA 病毒,以及人乳头瘤病毒、HBV 等 DNA 病毒都可以诱导宿主细胞 lncRNAs 的差异表达 [14-17]。lncRNAs 在病毒感染后表达水平发生改变,进一步提示 lncRNAs 可能在抗病毒固有免疫应答中发挥了重要作用。

已有大量证据证明 lncRNAs 通过多种机制参与宿主-病毒互作,如抗病毒相关基因的转录激活或抑制、结合信号通路蛋白、调节病毒复制关键蛋白 (如 RNA 聚合酶) 等,对病毒复制产生影响 [18]。以 lncRNAs 核旁斑装配转录物 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 为例,NEAT1 可通过与蛋白结合激活免疫应答。2017 年 Morchikh 等 [19] 发现,NEAT1 被卡波西肉瘤疱疹病毒 (Kaposi's sarcoma herpes virus, KSHV) 上调,与环己二乙酰胺诱导蛋白 1 (hexamethylene bis-acetamide inducible protein 1, HEXIM1) 组装并参与形成 HDP-RNP 复合体,在 DNA 病毒感染后调控 cGAS-STING-IRF3 信号通路的激活,抑制 DNA 病毒复制。NEAT1 还可作为向导分子抑制汉滩病毒 (hantaan virus, HTNV) 的复制,HTNV 感

染宿主细胞后通过 RIG-I-IRF7 途径激活 NEAT1 转录, 将富含脯氨酸和谷氨酰胺的剪切因子 (splicing factor proline- and glutamine-rich protein, SFPQ) 迁移至旁斑而拮抗其转录抑制作用, 从而正向调控模式识别受体 RIG-I 和 DDX60 的表达, 协同促进 I-IFNs 的产生<sup>[20]</sup>。此外, 有研究报道 NEAT1 对单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 的增殖发挥促进作用, NEAT1 与旁斑蛋白组分招募信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 分子至旁斑, 介导 STAT3 与病毒基因启动子结合, 从而促进病毒复制<sup>[21]</sup>。

部分 lncRNAs 作为 ceRNAs 竞争结合 miRNAs, 间接对固有免疫相关基因发挥调节作用。如 lnc-

ISG20 在甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 感染后高表达, 作为 ceRNAs 与 miRNA-326 结合, 解除其对下游干扰素刺激基因 (interferon-stimulated genes, ISGs) 的抑制作用, 抑制病毒的复制<sup>[22]</sup>。LncRNAs 的转录调控作用也日益受到研究者关注, 如 AS-IL-1 $\alpha$  是 IL-1 $\alpha$  的天然反义转录本, 与 IL-1 $\alpha$  部分互补, 可将 RNA 聚合酶 II 募集至 IL-1 $\alpha$  启动子区域, 促进 IL-1 $\alpha$  转录<sup>[23]</sup>。LncRNAs 被研究最多的是结合信号通路蛋白调控免疫应答, 如 lnc-Lsm3b 与病毒 RNA 竞争结合 RIG-I, 阻碍 RIG-I 对病毒的识别和构象变化, 抑制下游信号传导, 维持了病毒感染后期的免疫稳态<sup>[24]</sup>。目前研究报道的参与调控抗病毒固有免疫反应的 lncRNAs 及其作用机制详见表 1。

表 1 参与调控抗病毒固有免疫反应的 lncRNAs  
Table 1 LncRNAs in regulation of antiviral innate immune responses

| 作用机制       | lncRNAs             | 病毒                  | 刺激后差异表达 | 调控靶点                  | 功能                                                                                                                                                                                                    |
|------------|---------------------|---------------------|---------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 结合信号通路蛋白   | lnc-Lsm3b           | VSV                 | 上调      | RIG-I                 | 与病毒 RNA 竞争结合 RIG-I, 限制 RIG-I 蛋白构象变化, 阻止下游信号传导, 抑制 I-IFNs 的产生, 抑制免疫应答, 维持病毒感染后期的免疫稳态 <sup>[24]</sup>                                                                                                   |
|            | ITPRIP-1            | HCV                 | 上调      | MDA5                  | ①与 MDA5 的 C 末端结合, 促进其寡聚化及活化<br>②ITPRIP-1 通过其 C 末端缺陷域与病毒 RNA 结合, 抑制 RNA 病毒复制 <sup>[25]</sup>                                                                                                           |
|            | Lethe               | HCV                 | 上调      | NF- $\kappa$ B        | 被 TNF- $\alpha$ 诱导表达, 结合 NF- $\kappa$ B 并抑制下游信号通路, 抑制 PKR、OAS、IRF1 等 ISGs 的表达水平 <sup>[26]</sup>                                                                                                       |
|            | Mirt2               | -                   | -       | TRAF6                 | 与 TRAF6 结合, 削减其 K63 连接泛素化, 抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路激活、限制促炎细胞因子产生, 防止免疫过度激活 <sup>[27]</sup>                                                                                                       |
|            | NKILA               | HIV-1               | 下调      | NF- $\kappa$ B        | NKILA 通过负调控 NF- $\kappa$ B 介导的 HIV-1 LTR 区驱动的转录起始来抑制 HIV-1 的复制和从潜伏态激活 <sup>[28]</sup>                                                                                                                 |
| ceRNAs     | lnc-ISG20           | IAV                 | 上调      | miRNA-326             | 吸附 miRNA-326, 解除其对下游靶基因 ISG20 的抑制作用 <sup>[22]</sup>                                                                                                                                                   |
|            | IGHC $\gamma$ 1     | -                   | -       | miRNA-6891-3p         | 结合 miRNA-6891-3p, 解除其对靶基因 TLR4 的抑制、促进 TLR4 表达 <sup>[29]</sup>                                                                                                                                         |
|            | HOTAIRM1            | -                   | -       | miRNA-3960            | 竞争结合 miRNA-3960, 参与调节单核/树突状细胞的分化 <sup>[30]</sup>                                                                                                                                                      |
| 分子支架       | lncRNAz3h7a         | VSV<br>SeV          | 上调      | TRIM25                | 分别结合 TRIM25 和活化的 RIG-I, 作为分子支架促进并稳定二者的结合、增强 TRIM25 对 RIG-I 的 K63 泛素化修饰, 增强 RIG-I 信号通路 <sup>[31]</sup>                                                                                                 |
| 转录水平调控     | lnc-ISG15           | HCV                 | 上调      | ISG15/<br>BST2        | lnc-ISG15、lnc-BST2/BISPR 被 IFN- $\alpha$ 2、IFN- $\lambda$ 诱导表达, 分别位于 ISGs (ISG15 和 BST2) 附近, 正向调控 ISGs 的表达 <sup>[32]</sup>                                                                            |
|            | lnc-BST2/BISPR      |                     |         |                       |                                                                                                                                                                                                       |
|            | NRAV                | IAV                 | 下调      | ZONAB                 | 与转录因子 ZONAB 结合, 负调控多个关键 ISGs 的初始转录本 (如 IFITM3 和 MxA), 促进 IAV 的复制 <sup>[33]</sup>                                                                                                                      |
| 结合 hnRNPs  | lincRNA-EPS         | SeV                 | 下调      | hnRNP-L               | 通过 3' 端 CANACA 基序与 hnRNP-L 互作, 募集 hnRNP-L 控制核小体并抑制干扰素调节基因的表达式, 抑制多种细胞因子的上调, 维持免疫稳态 <sup>[34]</sup>                                                                                                    |
|            | lincRNA-Cox2        | -                   | -       | hnRNP-A2/B1           | 被 MyD88 和 NF- $\kappa$ B 诱导表达, 正向或负向调节炎症因子、趋化因子和 ISGs 等基因的表达式; 与 SWI/SNF 互作激活, 与 hnRNP A2/B1 互作抑制 TLR2 下游的细胞因子表达 <sup>[35]</sup>                                                                      |
|            | FIRRE               | -                   | -       | hnRNP-U               | 与 hnRNP-U 结合, 靶向作用于炎症基因 mRNA 的 AU 富集元件以稳定 mRNAs, 在转录后水平激活固有免疫应答 <sup>[36]</sup>                                                                                                                       |
| 结合宿主酶蛋白    | lncLrrc55-AS        | VSV<br>SeV<br>HSV   | 上调      | PME-1                 | 结合 PME-1, 促进 PME-1 介导的磷酸酶 PP2A (IRF3 信号传导抑制剂) 去甲基化和失活, 激活 IRF3 磷酸化和信号传导, 促进 I-IFNs 产生 <sup>[37]</sup>                                                                                                 |
| 结合病毒蛋白     | lncRNA-155          | IAV                 | 上调      | PTP1B                 | 通过调节 PTP1B, 激活 I-IFNs 和 ISGs 信号通路 <sup>[38]</sup>                                                                                                                                                     |
|            | IPAN                | IAV                 | 上调      | PB1                   | 与甲型流感病毒 RNA 聚合酶 (PB1) 结合, 稳定 PB1 蛋白, 保证 IAV RNA 的高效复制合成 <sup>[39]</sup>                                                                                                                               |
|            | GAS5                | HCV                 | 上调      | NS3                   | 直接结合 HCV NS3 蛋白, 抑制 HCV 复制 <sup>[40]</sup>                                                                                                                                                            |
| 提供病毒复制有利环境 | lnc-7SK lnc-IGF2-AS | HCV                 | 上调      | PI4P                  | 被活化的 STAT3 上调, 通过调节 PI4P, 促进 HCV 复制过程 <sup>[41]</sup>                                                                                                                                                 |
| 多机制        | NEAT1               | KSHV<br>HTNV<br>HSV | 上调      | cGAS<br>SFPQ<br>STAT3 | ①参与形成 HDP-RNP 复合体, 正向调控 cGAS-STING-IRF3 信号通路的激活 <sup>[19]</sup><br>②招募剪切因子 SFPQ 至旁斑, 解除其转录抑制作用, 正向调控 RIG-I 和 DDX60 的表达式 <sup>[20]</sup><br>③招募 STAT3 至旁斑, 促进 STAT3 与病毒基因启动子互作, 促进病毒复制 <sup>[21]</sup> |

注: VSV. 水疱性口炎病毒; SeV. 仙台病毒; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; LTR. 反转录病毒基因组长末端重复序列; ISG20. 产物分子质量为 20 kDa 的 ISGs; hnRNPs. 核内不均一核糖核蛋白; PME-1. 磷酸酶甲酯酶 1; PTP1B. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B; PI4P. 磷脂酰肌醇 4-磷酸; -. 未见相关文献报道

**2.2 病毒编码 lncRNAs 调控宿主固有免疫反应** 当病毒入侵机体时, 宿主依赖免疫系统激活炎症反应抑制病毒感染, 同时许多 DNA 和 RNA 病毒也可合成自己的 lncRNAs, 利于其入侵和复制。病毒进化中, 会主动与宿主细胞交换遗传物质, 甚至改变宿主基因位点以满足自身的需要。此过程中病毒倾向于合成 ncRNAs 而不是蛋白质, 是因为 RNA 的免疫原性更低, 有利于逃离宿主细胞免疫系统的监控<sup>[8]</sup>。研究发现病毒编码 lncRNAs 可通过调节病毒生命周期、促进病毒复制、维持宿主细胞的存活、抑制宿主免疫应答, 甚至破坏宿主免疫系统等方式确保自身生存<sup>[42]</sup>。

病毒 lncRNAs 可参与宿主 - 病毒互作, 通过结合宿主细胞内蛋白、miRNAs 等参与免疫逃逸, 利于自身生存和繁殖 (见表 2)。例如, EBV 编码的 lncRNA BARTS 可进入病毒感染的细胞核内, 在表观遗传学水平上与核内 CBP/p300 复合体、RNA 聚合酶 II 作用, 调节宿主基因的表达, 维持 EBV 的潜伏和免疫逃逸, 促进鼻咽癌的发生发展<sup>[43]</sup>。HIV 编码的 lncRNA HIV-AS 定位于 HIV 基因启动子区, 通过募集 DNA 甲基转移酶 3a、组蛋白去乙酰化酶及组蛋白甲基转移酶形成转录抑制复合物, 抑制 HIV 基因表达, 这种自身抑制作用使病毒逃离免疫监视, 稳定了病毒的潜伏期感染<sup>[44]</sup>。

表 2 病毒编码 lncRNAs 参与免疫逃逸  
Table 2 Immune evasion mediated by virus coded lncRNAs

| 病毒科    | 病毒名称   | 病毒编码 lncRNAs | 病毒类型   | 作用机制                                                                                                                                        |
|--------|--------|--------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 疱疹病毒科  | 人巨细胞病毒 | lnc-β-2.7    | 双链 RNA | 感染初期大量表达, 结合线粒体酶复合物 I, 稳定线粒体膜电位, 阻止被感染宿主细胞凋亡, 促进人巨细胞病毒的增殖 <sup>[45]</sup>                                                                   |
|        | EBV    | EBERs/ BARTS | 双链 RNA | ① BARTS 入核与核内 CBP/p300 复合体、RNA 聚合酶 II 作用, 调节宿主基因的表达, 维持 EBV 的潜伏和免疫逃逸 <sup>[43]</sup><br>② EBERs 和 EBV-miRNAs 借助外泌体抑制宿主抗病毒效应 <sup>[46]</sup> |
|        | KSHV   | PAN RNA      | 双链 RNA | 与 LANA 互作, 阻碍 LANA 与 KSHV 结合, 活化 KSHV 基因表达, 使之由潜伏状态进入溶细胞期 <sup>[47]</sup>                                                                   |
|        | HSV    | LAT          | 双链 RNA | 病毒潜伏期唯一表达的转录本, 保持病毒潜伏感染状态 <sup>[48]</sup>                                                                                                   |
| 黄病毒科   | 西尼罗河病毒 | sf RNA       | 单链 RNA | 病毒基因组被宿主核酸外切酶 XRN1 降解产生的 RNA 片段, 即亚基因组 RNA, 与未降解的病毒基因片段 3' UTR 结合形成茎环结构, 抑制 XRN1 对病毒 RNA 的降解作用 <sup>[49]</sup>                              |
| 反转录病毒科 | HIV    | HIV-AS       | 单链 RNA | 定位于 HIV 启动子区 5' LTR, 形成转录抑制复合物, 抑制 HIV 基因表达, 辅助潜伏感染 <sup>[44]</sup>                                                                         |
| 腺病毒科   | 人腺病毒   | VAI          | 双链 RNA | 结合宿主细胞 ISGs 分子 PKR, 抑制宿主抗病毒免疫反应 <sup>[50]</sup>                                                                                             |

注: LANA. 潜伏相关核抗原

3 lncRNAs 与炎症和疾病的关系

病毒入侵机体, 被模式识别受体识别后, 可上调 lncRNAs 的表达来促进、激活炎症反应抗击病毒感染。在骨髓来源巨噬细胞中, lincRNA-Cox2 能够被 TLR 信号诱导上调, 通过结合 hnRNPs 调控炎症基因 (如 IL-6) 的表达, 可导致炎症疾病的发生<sup>[51]</sup>。此外, lincRNA-Cox2 还可组装到 SWI/SNF 复合物中, lincRNA-Cox2/SWI/SNF 复合物作为 NF-κB 的共激活因子, 可促进晚期炎症的发生<sup>[52]</sup>。lncRNAs 也可参与下调炎症反应, NEXN 基因的反义链上的 lncRNA NEXN-AS1 与核蛋白 BAZ1A 互作, 上调 NEXN 的表达, 可抑制 TLR4 的寡聚化和 NF-κB 活性, 下调内皮细胞粘附分子和炎性细胞因子的表达, 抑制炎症反应<sup>[53]</sup>。此外, 临床上患者外周血 lncRNAs 的水平可作为病毒相关疾病诊断、预后判断及药物敏感性的生物标志物。例如, HIV-1 感染者血浆中的 NEAT1 可作为判断高效抗反转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 是否有效的生物靶

标<sup>[54]</sup>; lncRNA-MEG3 可作为慢性乙型肝炎的诊断标志物, 其血清表达水平降低程度与肝纤维化程度呈负相关<sup>[55]</sup>。

4 总结与展望

近年来, lncRNAs 在抗病毒固有免疫调节方面的作用备受关注。尽管已有越来越多的研究证明, lncRNAs 在固有免疫相关基因的转录调控、信号通路的激活和抑制、宿主 - 病毒互作的过程中发挥重要作用, 但仍有大量的 lncRNAs 在抗病毒免疫反应中的功能和机制未知。例如, 前期利用生物信息学技术, 发现了在病毒感染之后差异表达的 lncRNAs, 有些 lncRNAs 差异表达显著, 但其调控机制尚不清楚, 仍须进一步深入研究。在临床上, lncRNAs 与新发传染病和炎症的关系仍有待深入研究; lncRNAs 是否可作为炎症和疾病的诊断指标也是个很好的切入点。此外, 在实际应用中, 功能机制非常明确的 lncRNAs 是否可作为相关疾病的药物靶点都值得未来进一步探索。

# 【参考文献】

- [1] Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity [J]. *Immunity*, 2011, 34(5):637–650.
- [2] Kell AM, Jr MG. RIG-I in RNA virus recognition [J]. *Virology*, 2015, 479–480:110–121.
- [3] Kato K, Omura H, Ishitani R, *et al.* Cyclic GMP-AMP as an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86:541–566.
- [4] Liu S, Cai X, Wu J, *et al.* Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation [J]. *Science*, 2015, 347(6227):aaa2630. DOI: 10.1126/science.aaa2630.
- [5] Parasramka MA, Maji S, Matsuda A, *et al.* Long non-coding RNAs as novel targets for therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 161:67–78.
- [6] Zhang HW, Meng XY, Li AF, *et al.* Long non-coding RNAs: emerging regulators of antiviral innate immune responses [J]. *Yi Chuan*, 2018, 40(7):525–533.
- [7] Zhang XO, Yin QF, Wang HB, *et al.* Species-specific alternative splicing leads to unique expression of sno-lncRNAs [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15:287. DOI: 10.1186/1471-2164-15-287.
- [8] Basavappa M, Cherry S, Henao-Mejia J. Long noncoding RNAs and the regulation of innate immunity and host-virus interactions [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1):83–93.
- [9] Mowel WK, McCright SJ, Kotzin JJ, *et al.* Group 1 innate lymphoid cell lineage identity is determined by a cis-regulatory element marked by a long non-coding RNA [J]. *Immunity*, 2017, 47(3):435–449.
- [10] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2018, 172(3):393–407.
- [11] Tian T, Lv X, Pan G, *et al.* Long noncoding RNA MPRL promotes mitochondrial fission and cisplatin chemosensitivity via disruption of pre-mirna processing [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12):3673–3688.
- [12] Zhang Y, Cao X. Long noncoding RNAs in innate immunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2):138–147.
- [13] Ranzani V, Rossetti G, Panzeri I, *et al.* The long intergenic noncoding RNA landscape of human lymphocytes highlights the regulation of T cell differentiation by linc-MAF-4 [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(3):318–325.
- [14] Peng X, Gralinski L, Armour CD, *et al.* Unique signatures of long noncoding RNA expression in response to virus infection and altered innate immune signaling [J]. *MBio*, 2010, 1(5):206–210.
- [15] Wu H, Yao RR, Yu SS, *et al.* Transcriptome analysis identifies the potential roles of long non-coding RNAs during parainfluenza virus infection [J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(14):2444–2457.
- [16] Ji S, Zhu M, Zhang J, *et al.* Microarray analysis of lncRNA expression in rabies virus infected human neuroblastoma cells [J]. *Infect Genet Evol*, 2019, 67:88–100.
- [17] Yang L, Yi K, Wang H, *et al.* Comprehensive analysis of lncRNAs microarray profile and mRNA-lncRNA co-expression in oncogenic HPV-positive cervical cancer cell lines [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31):49917–49929.
- [18] Liu S, Liu X, Li J, *et al.* Long noncoding RNAs: novel regulators of virus-host interactions [J]. *Rev Med Virol*, 2019, 29(4):2046. DOI: 10.1002/rmv.2046.
- [19] Morchikh M, Cribier A, Raffel R, *et al.* HEXIM1 and NEAT1 long non-coding RNA form a multi-subunit complex that regulates DNA-mediated innate immune response [J]. *Mol Cell*, 2017, 67(3):387–399.
- [20] Ma H, Han P, Ye W, *et al.* The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling [J]. *J Virol*, 2017, 91(9):e2250–16. DOI: 10.1128/JVI.02250-16.
- [21] Wang Z, Fan P, Zhao Y, *et al.* NEAT1 modulates herpes simplex virus-1 replication by regulating viral gene transcription [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(6):1117–1131.
- [22] Chai W, Li J, Shanguan Q, *et al.* Lnc-ISG20 inhibits influenza A virus replication by enhancing ISG20 expression [J]. *J Virol*, 2018, 92(16):e00539–18. DOI: 10.1128/JVI.00539-18.
- [23] Chan J, Atianand M, Jiang Z, *et al.* Cutting edge: a natural antisense transcript, AS-IL1 $\alpha$ , controls inducible transcription of the proinflammatory cytokine IL-1 $\alpha$  [J]. *J Immunol*, 2015, 195(4):1359–1363.
- [24] Jiang M, Zhang S, Yang Z, *et al.* Self-recognition of an inducible host lncRNA by RIG-I feedback restricts innate immune response [J]. *Cell*, 2018, 173(4):906–919.
- [25] Xie Q, Chen S, Tian R, *et al.* Long noncoding RNA ITPRIIP-1 positively regulates the innate immune response through promotion of oligomerization and activation of MDA5 [J]. *J Virol*, 2018, 92(17):507–518.
- [26] Rapicavoli NA, Qu K, Zhang J, *et al.* A mammalian pseudogene lncRNA at the interface of inflammation and anti-inflammatory therapeutics [J]. *Elife*, 2013, 2:e00762. DOI: 10.7554/eLife.00762.
- [27] Du M, Yuan L, Tan X, *et al.* The LPS-inducible lncRNA Mirt2 is a negative regulator of inflammation [J]. *Nat commun*, 2017, 8(1):1–18.
- [28] Wang H, Liu Y, Huan C, *et al.* Long noncoding RNA NKILA regulates HIV-1 replication and latency through repressing NF- $\kappa$ B signaling [J]. *J Virol*, 2020, 94(17):e01057–20. DOI: 10.1128/JVI.01057-20.
- [29] Zhang P, Sun J, Liang C, *et al.* lncRNA IGHC  $\gamma$  1 acts as a ceRNA to regulate macrophage inflammation via the miR-6891–3p/TLR4 axis in osteoarthritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020. DOI: 10.1155/2020/9743037.
- [30] Xin J, Li J, Feng Y, *et al.* Downregulation of long noncoding RNA HOTAIRM1 promotes monocyte/dendritic cell differentiation through competitively binding to endogenous miR-3960 [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:1307–1315.
- [31] Lin H, Jiang M, Liu L, *et al.* The long noncoding RNA Lnczc3h7a promotes a TRIM25-mediated RIG-I antiviral innate immune response [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7):812–823.
- [32] Barriocanal M, Camero E, Segura V, *et al.* Long non-coding RNA BST2/BISPR is induced by IFN and regulates the expression of the antiviral factor tetherin [J]. *Front Immunol*, 2015, 5:655. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00655.
- [33] Ouyang J, Zhu X, Chen Y, *et al.* NRAV, a long noncoding RNA, modulates antiviral responses through suppression of interferon-stimulated gene transcription [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 16(5):616–626.
- [34] Atianand MK, Hu W, Satpathy AT, *et al.* A long noncoding RNA lincRNA-EPS acts as a transcriptional brake to restrain inflammation [J]. *Cell*, 2016, 165(7):1672–1685.
- [35] Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, *et al.* A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes [J]. *Science*, 2013, 341(6147):789–792.
- [36] Lu Y, Liu X, Xie M, *et al.* The NF- $\kappa$ B-responsive long noncoding RNA FIRRE regulates posttranscriptional regulation of inflammatory gene expression through interacting with hnRNP[J]. *J Immunol*, 2017, 199(10):3571–3582.
- [37] Zhou Y, Li M, Xue Y, *et al.* Interferon-inducible cytoplasmic lncLrrc55-AS promotes antiviral innate responses by strengthening IRF3 phosphorylation [J]. *Cell Res*, 2019, 29(8):641–654.

(下转第400页)

- tuberculosis vaccine development [J]. Intern Med, 2016, 279(4):337–346.
- [20] Bierne H, Hamon M, Cossart P. Epigenetics and bacterial infections [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2:a010272. DOI: 10.1101/cshperspect.a010272.
- [21] Schärer CD, Barwick BG, Youngblood BA, et al. Global DNA methylation remodeling accompanies CD8 T cell effector function [J]. J Immunol, 2013, 191(6):3419–3429.
- [22] Zheng L, Leung ET, Wong HK, et al. Unraveling methylation changes of host macrophages in *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Tuberculosis (Edinb), 2016, 98:139–148.
- [23] Pacis A, Mailhot-Léonard F, Tailleux L, et al. Gene activation precedes DNA demethylation in response to infection in human dendritic cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(14):6938–6943.
- [24] Konecny M, Markus J, Waczulikova I, et al. The value of SHOX2 methylation test in peripheral blood samples used for the differential diagnosis of lung cancer and other lung disorders [J]. Neoplasma, 2016, 63(2):246–253.
- [25] DiNardo A, Rajapakshe K, Nishiguchi T, et al. DNA hypermethylation during tuberculosis dampens host immune responsiveness [J]. J Clin Invest, 2020. DOI: 10.1172/JCI134622.
- [26] Lopez M, Sly LM, Luu Y, et al. The 19-kDa *Mycobacterium tuberculosis* protein induces macrophage apoptosis through Toll-like receptor-2 [J]. J Immunol, 2003, 170(5):2409–2416.
- [27] Thada S, Valluri VL, Gaddam SL. Influence of Toll-like receptor gene polymorphisms to tuberculosis susceptibility in humans [J]. Scand J Immunol, 2013, 78(3):221–229.
- [28] Jang AR, Choi JH, Shin SJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* ESAT6 induces IFN- $\beta$  gene expression in Macrophages via TLRs-mediated signaling [J]. Cytokine, 2015, 104:104–109.
- [29] Zhang Y, Jiang T, Yang X, et al. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 8(5):e63357.
- [30] Chen YC, Hsiao CC, Chen CJ, et al. Aberrant Toll-like receptor 2 promoter methylation in blood cells from patients with pulmonary tuberculosis [J]. J Infect, 2014, 69(6):546–557.

(2020-03-04 收稿 2020-05-25 修回)  
(本文编辑 赵雅琳)

(上接第 395 页)

- [38] Maarouf M, Chen B, Chen Y, et al. Identification of lncRNA-155 encoded by MIR155HG as a novel regulator of innate immunity against influenza A virus infection [J]. Cell Microbio, 2019, 21(8):e13036.
- [39] Wang J, Zhang Y, Li Q, et al. Influenza virus exploits an interferon-independent lncRNA to preserve viral RNA synthesis through stabilizing viral RNA polymerase PB1 [J]. Cell Rep, 2019, 27(11):3295–3304.
- [40] Qian X, Xu C, Zhao P, et al. Long non-coding RNA GAS5 inhibited hepatitis C virus replication by binding viral NS3 protein [J]. Virology, 2016, 492:155–165.
- [41] Xiong Y, Jia M, Yuan J, et al. STAT3 regulated long non coding RNAs lnc 7SK and lnc IGF2 AS promote hepatitis C virus replication [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5):6738–6744.
- [42] Tycowski KT, Guo YE, Lee N, et al. Viral noncoding RNAs: more surprises [J]. Genes Dev, 2015, 29(6):567–584.
- [43] Verhoeven RJA, Tong S, Mok BW, et al. Epstein-Barr virus BART long non-coding RNAs function as epigenetic modulators in nasopharyngeal carcinoma [J]. Front Oncol, 2019, 9:1120. DOI: 10.3389/fonc.2019.01120.
- [44] Saayman S, Ackley A, Turner AW, et al. An HIV-encoded antisense long noncoding RNA epigenetically regulates viral transcription [J]. Mol Ther, 2014, 22(6):1164–1175.
- [45] Charley PA, Wilusz J. Standing your ground to exoribonucleases: function of flavivirus long non-coding RNAs [J]. Virus Res, 2016, 212:70–77.
- [46] Iwakiri D. Multifunctional non-coding Epstein-Barr virus encoded RNAs (EBERs) contribute to viral pathogenesis [J]. Virus Res, 2016, 212:30–38.
- [47] Campbell M, Kim KY, Chang PC, et al. A lytic viral long noncoding RNA modulates the function of a latent protein [J]. J Virol, 2014, 88(3):1843–1848.
- [48] Nicoll MP, Hann W, Shivkumar M, et al. The HSV-1 latency-associated transcript functions to repress latent phase lytic gene expression and suppress virus reactivation from latently infected neurons [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(4):e1005539. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005539.
- [49] Cumberworth, SL, Clark JJ, Kohl A, et al. Inhibition of type I interferon induction and signalling by mosquito-borne flaviviruses [J]. Cell Microbio, 2017, 19(5):e12737. DOI: 10.1111/cmi.12737.
- [50] Wilson JL, Vachon VK, Sunita S, et al. Dissection of the adenoviral VA RNAI central domain structure reveals minimum requirements for RNA-mediated inhibition of PKR [J]. J Biol Chem, 2014, 289(33):23233–23245.
- [51] Satpathy AT, Chang HY. Long noncoding RNA in hematopoiesis and immunity [J]. Immunity, 2015, 42(5):792–804.
- [52] Hu G, Gong AY, Wang Y, et al. lincRNA-Cox2 promotes late inflammatory gene transcription in macrophages through modulating SWI/SNF-mediated chromatin remodeling [J]. J Immunol, 2016, 196(6):2799–2808.
- [53] Hu YW, Guo FX, Xu YJ, et al. Long noncoding RNA NEXN-AS1 mitigates atherosclerosis by regulating the actin-binding protein NEXN [J]. J Clin Invest, 2019, 129(3):1115–1128.
- [54] Jin C, Peng X, Xie T, et al. Detection of the long noncoding RNAs nuclear-enriched autosomal transcript 1 (NEAT1) and metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 in the peripheral blood of HIV-1-infected patients [J]. HIV Med, 2016, 17(1):68–72.
- [55] Chen MJ, Wang XG, Sun ZX, et al. Diagnostic value of lncRNA-MEG3 as a serum biomarker in patients with hepatitis B complicated with liver fibrosis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10):4360–4367.

(2020-05-06 收稿 2020-09-11 修回)  
(本文编辑 赵雅琳)