



肿瘤免疫微环境中的糖基化RNA: 新型调控者与治疗靶标

张曼^{1,2†}, 危晏平^{2†}, 宋昊^{3,2}, 王红阳^{1,2*}, 李亮^{2*}

1. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200438

2. 海军军医大学国家肝癌科学中心, 海军军医大学东方肝胆外科医院国际合作信号转导实验室, 上海 201805

3. 郑州大学第一附属医院, 郑州 450052

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: hywangk@vip.sina.com; liliangyuanquan@163.com

收稿日期: 2026-04-30; 接受日期: 2026-05-21; 网络版发表日期: 2026-06-18

国家自然科学基金(批准号: 82588201, 82472765, 82303070)、中国科协青年人才托举工程(批准号: 2023QNRC001)、上海市东方英才计划(批准号: BJWS2025032)、中国工程院院地合作重大课题(批准号: 2025-DFZD-16)、上海市肝胆肿瘤生物学重点实验室(批准号: 21DZ2270200)和肝癌分子网络调控与靶向干预教育部重点实验室(海军军医大学)资助

摘要 糖基化RNA(glycoRNA)是近年来新发现的一类RNA修饰形式, 其在肿瘤免疫调控中的作用日益受到关注. 本文系统综述glycoRNA的生物合成途径、细胞表面定位及其在肿瘤免疫微环境中的潜在功能, 重点探讨其通过多种机制调控免疫应答的过程, 包括glycoRNA-Siglec互作介导的免疫逃逸、“糖链帽”-acp³U结构对免疫激活的调节、代谢与免疫的偶联、小型胞外囊泡(small extracellular vesicle, sEV)介导的远程免疫抑制, 以及对免疫细胞功能的直接影响. 此外, 文章也总结了针对glycoRNA及相关通路的检测技术进展, 并展望其作为新型生物标志物及治疗靶点的潜力, 以期为进一步发展基于glycoRNA的肿瘤免疫治疗策略提供理论依据.

关键词 糖基化RNA, 肿瘤免疫, 免疫微环境, 免疫检查点, 生物标志物, 免疫治疗

糖基化修饰(glycosylation)异常在肿瘤的发生发展中发挥着重要的角色^[1]. 异常的糖基化可通过扰乱信号转导通路、促进肿瘤细胞播散以及介导免疫逃逸, 驱动肿瘤的恶性进展^[2]. 在肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中, 糖基化修饰广泛参与免疫检查点的功能调控^[3], 以营造免疫抑制环境, 从而削弱抗肿瘤免疫反应的有效性^[4]. 因此, 异常糖基化是肿瘤免疫治疗的关键靶点之一^[5].

长期以来, 糖基化修饰被认为仅发生于蛋白质和

脂质两类生物大分子, 在调控蛋白质折叠、细胞信号传导和免疫应答中发挥关键作用. 2021年, Flynn等人^[6]在*Cell*报道一项突破性发现: 哺乳动物细胞中存在一类以N-聚糖修饰的小非编码RNA(small non-coding RNA, sncRNA), 即糖基化RNA(glycoRNA). 该发现为RNA在细胞外生物学中发挥功能开辟新的维度.

最新研究表明, 糖基化RNA在肿瘤免疫微环境中具有重要作用: 其不仅参与肿瘤微环境的细胞和分子调节与生成, 同时还是肿瘤免疫状态的重要表征分

引用格式: 张曼, 危晏平, 宋昊, 等. 肿瘤免疫微环境中的糖基化RNA: 新型调控者与治疗靶标. 中国科学: 生命科学

Zhang M, Wei Y P, Song H, et al. GlycoRNA in tumor immune microenvironment: emerging regulator and therapeutic target (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, doi: [10.1360/SSV-2026-0110](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0110)

子^[7]。研究表明, glycoRNA参与肿瘤侵袭、免疫检查点调控以及小型胞外囊泡(small extracellular vesicle, sEV)介导的信号传导等重要生物学过程^[8]。目前, 肿瘤通过多种机制实现免疫逃逸, 这仍是治疗失败和耐药的主要原因^[9]。针对糖基化RNA调控TIME的机制研究, 有望为开发新的肿瘤治疗靶点提供思路^[10]。

本综述将系统梳理glycoRNA的发现、特性, 重点总结其在肿瘤免疫微环境中的调控网络, 深入分析其影响免疫检查点功能、重塑免疫细胞表型、介导免疫逃逸的分子机制, 并展望其作为新型生物标志物及治疗靶点的临床应用前景。

1 糖基化RNA的发现与生物学研究

1.1 糖基化RNA的发现与生物学基础

糖基化RNA是指通过共价键连接了聚糖链的RNA分子, 其中, glycoRNA的底物以小非编码RNA为主, 长度多介于20~200 nt之间, 被修饰的RNA类型主要为Y-RNA、小核RNA(small nuclear RNA, snRNA)、核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)、小核仁RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)和转运RNA(transfer RNA, tRNA)^[6]。目前已知的glycoRNA修饰类型包括N-糖基化和O-糖基化^[6,11]。N-糖基化的一个关键突破研究人员鉴定出3-(3-氨基-3-羧丙基)尿苷(3-(3-amino-3-carboxypropyl) uridine, acp³U)这一特异性的N-聚糖附着位点, 并发现acp³U与glycoRNA调节免疫的功能相关^[12,13]。而Li等人^[11]通过化学酶法捕获并富集O-糖基化RNA, 明确RNA同样可以被O-聚糖修饰, 并揭示其在胰腺癌细胞系和组织中的表达。glycoRNA的聚糖部分和糖蛋白上的聚糖类似, 富含唾液酸(N-乙酰神经氨酸, Neu5Ac; N-羟乙酰神经氨酸, Neu5Gc)和岩藻糖残基。末端唾液酸化是glycoRNA最为典型、丰度最高的修饰结构, 目前研究认为其是glycoRNA发挥免疫识别功能的结构基础^[12]。

glycoRNA主要分布于细胞膜外表面^[14,15]。这类RNA分子与细胞表面RNA结合蛋白(cell surface RNA-binding proteins, csRBPs)结合, 两者共同锚定于脂筏区域并形成纳米簇结构, 参与膜表面信号分子的组织与功能调控^[10]。此外, 外泌体(exosome)及sEV中亦富含glycoRNA, 提示其可能作为细胞间通讯的媒介参与肿瘤微环境的远程调控^[8]。

glycoRNA的合成依赖于内质网-高尔基体经典糖基化途径, 与蛋白N-糖基化共用部分酶系^[16]。研究表明, 敲除寡糖转移酶(oligosaccharyltransferase, OST)复合物的催化亚基或N-聚糖生物合成通路中的关键基因后, glycoRNA水平显著降低, 由此表明其合成依赖于经典的N-糖基化机制^[6], 其中的关键酶包括唾液酸转移酶、N-乙酰氨基葡萄糖转移酶及岩藻糖转移酶等^[17]。

1.2 糖基化RNA的细胞表面定位与检测技术

糖基化RNA的细胞表面定位与检测技术近几年来发展迅速, 覆盖检测定量、原位空间成像和高通量分析等方面(表1), 这些方法各有特点, 为glycoRNA在生理、病理疾病中的作用及机制研究提供方法学上的利器。

1.2.1 基于点击化学的方法

Flynn等人^[6]首创的代谢标记法是目前最普遍认可的glycoRNA检测方法。该方法将叠氮标记的单糖(如Ac₄ManNAz, Ac₄GalNAz)与活细胞共孵育, 再经点击化学与荧光或生物素探针偶联, 实现glycoRNA的标记、富集与成像^[18]。Liu等人^[19]开发的第二代分层编码策略(second-generation hierarchical coding strategy, HieCo₂)结合代谢标记与杂交链式反应(hybridization chain reaction, HCR), 通过空间邻近解码实现细胞膜上特定唾液酸化glycoRNA的原位定量成像, 显著提升了检测特异性和信号放大能力。Ge等人^[20]进一步研发出双重生物正交标记结合邻近诱导信号放大的荧光成像方法。该方法在代谢标记的基础上省略固定与透化步骤, 保留细胞膜的完整性和RNA的原位空间信息。

1.2.2 基于酰肼化学的方法

基于酰肼化学的富集方法克服代谢标记法对活细胞的依赖, 为组织样本分析提供有力工具。RNA优化的高碘酸盐氧化和醛连接法(RNA-optimized periodate oxidation and aldehyde ligation, rPAL)采用高碘酸盐氧化唾液酸的顺式二醇, 通过生物素-亲和素富集^[12], 灵敏度较代谢标记提升25倍以上, 并可结合质谱鉴定糖基化位点, 但主要局限于对唾液酸化glycoRNA的检测^[21]。固相化学酶法(specific capture of glycoRNAs

表 1 糖基化RNA的检测方法
Table 1 Methods for detection of glycoRNA

分类	方法	核心方法	特点
基于点击化学的方法	代谢标记	代谢标记单糖后生物素探针标记	可在活细胞水平动态追踪
	HieCo ₂	结合代谢标记与杂交链式反应	实现细胞膜上特定唾液酸化glycoRNA的原位定量成像
	双重生物正交标记	双重生物正交标记结合邻近诱导信号放大	保留了细胞膜的完整性和RNA的原位空间信息
基于酰肼化学的方法	rPAL	氧化唾液酸化后生物素-亲和素富集	灵敏度高, 并可结合质谱鉴定糖基化位点
	SPCgRNA	固相支持物共价固定糖基化RNA底物	适用于临床组织样本中N-glycoRNA的富集与鉴定
	TnORNA	利用GalNAcEXO特异性释放含Tn抗原的O-糖基化RNA	适用于临床组织样本中O-glycoRNA的富集与鉴定
空间成像法	ARPLA	联合唾液酸适配体与RNA原位杂交探针	实现单细胞水平glycoRNA原位成像
	drFRET	结合双适配体识别和荧光共振能量转移	实现sEV glycoRNA高灵敏度高精度原位检测
质谱法	质谱法	PNGase F释放N-聚糖后结合质谱分析	在分子水平上检测糖链结构及其与RNA的连接方式
高通量检测	GlycanDIA	数据非依赖采集策略	实现glycoRNA糖链的高通量糖组学分析
	AMOUR	基于T7 RNA聚合酶的原位线性扩增	实现细胞表面RNA非破坏性全谱分析
	Clier-seq	富集后建库分析	实现50~2000 nt范围内glycoRNA的全转录组富集与测序

via solid-phase chemistry, SPCgRNA)利用半乳糖氧化酶氧化聚糖中的半乳糖或N-乙酰半乳糖胺(N-acetyl-galactosamine, GalNAc)产生醛基, 与酰肼珠共价捕获后释放RNA进行测序, 适用于临床组织样本中N-连接glycoRNA的富集与鉴定^[22,23], 其衍生方法——捕获末端为Tn抗原的O-糖基化RNA的固相化学酶法(Tn-containing O-glycosylated RNAs, TnORNA)以O-糖苷酶替代肽N-糖苷F(peptide N-glycosidase F, PNGase F), 实现了对携带截短O-聚糖(Tn抗原)的glycoRNA的特异性富集, 二者共同构成对N-和O-糖基化的完整富集体系^[11].

1.2.3 空间成像法

唾液酸适配体和RNA原位杂交介导的邻近连接分析(sialic acid aptamer and RNA *in situ* hybridization-mediated proximity ligation assay, ARPLA)通过邻近连接触发滚环扩增(rolling circle amplification, RCA)^[24], 揭示glycoRNA与脂筏的共定位及其分泌过程. 该方法首次实现单细胞水平glycoRNA的高特异性原位成像^[25]. ARPLA以其高特异度和高灵敏度的特点, 为glycoRNA的功能研究提供空间线索^[26]. 双重识别Förster共振能量转移技术(dual recognition Förster resonance energy transfer, drFRET)则利用双适配体识

别和荧光共振能量转移(Förster resonance energy transfer, FRET), 可用于定量检测癌症来源sEV表面的glycoRNA, 在液体活检中显示出较高的特异性和灵敏度^[27]. 这些特性使得该检测方法在肿瘤检测方面展现出极大的潜能^[28].

1.2.4 质谱法

在glycoRNA的研究中, 质谱法被应用于分析糖基化修饰类型. 利用PNGase F释放N-聚糖后, 结合多孔石墨碳液相色谱-质谱(porous graphitic carbon liquid chromatography-mass spectrometry, PGC-LC-MS)或反相液相色谱-串联质谱(reversed-phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry, RPLC-MS/MS)方法, 目前已鉴定出数百种聚糖组成, 揭示唾液酸、岩藻糖等修饰的丰度及组织特异性^[29].

1.2.5 高通量检测

Xie等人^[30]开发的数据非依赖性采集糖组学分析流程(data-independent acquisition-based glycomic workflow, GlycanDIA)采用数据非依赖采集策略, 显著提升低丰度糖型的检测灵敏度, 凸显glycoRNA作为疾病标志物的潜力. Jiang等人^[14]研发出基于T7 RNA聚合酶的外膜表面RNA原位扩增技术(*in-situ* amplification of

outer membrane surface RNA, AMOUR), 该方法在保证细胞膜完整的同时大幅提高检测的灵敏度, 并实现广谱检测. 正在发展中的基于点击化学的糖基化RNA富集测序技术(click chemistry-based enrichment of glycoRNAs sequencing, Clier-seq)等新兴测序技术, 可以实现RNA序列与糖基化信息的同步捕获^[31].

2 糖基化RNA与肿瘤免疫微环境

2.1 糖基化RNA的双重调控

糖基化RNA在免疫微环境中的功能呈现鲜明的双向性, 形成“完整糖基化→免疫抑制”与“去糖基化→免疫激活”的分子开关模型(图1)^[32]. 在glycoRNA糖链完整的情况下, 肿瘤细胞表面高表达的唾液酸化glycoRNA可作为配体与免疫细胞上的唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin, Siglec)受体结合^[6], 传递强效抑制性信号, 最终导致肿瘤免疫逃逸与疾病进展; 而使用唾液酸酶或特异性抑制剂去除glycoRNA末端的唾液酸残基后, 原本被聚糖遮蔽的RNA骨架acp³U暴露出来^[12]. 这些裸露的RNA基序可被巨噬细胞的Toll样受体识别, 诱导I型干扰素(type I interferon, IFN- α/β)及促炎细胞

因子的大量产生, 将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤, 启动强效的抗肿瘤免疫应答, 最终促进肿瘤清除^[33]. 因此, 糖基化RNA有望在肿瘤免疫微环境调控中发挥重要调控作用^[34].

2.2 糖基化RNA调控TIME的分子机制

糖基化RNA可以通过多种分子机制调控TIME, 主要包括通过结合Siglec家族抑制免疫应答、暴露acp³U激活免疫应答、代谢与免疫的偶联、sEV的远程调控作用, 以及通过VEGF-A信号通路影响血管生成的调控作用(图2).

2.2.1 glycoRNA-Siglec轴介导肿瘤免疫逃逸

Siglec家族是一类表达于免疫细胞表面的抑制性受体, 在肿瘤免疫调控中发挥关键作用^[35]. 肿瘤细胞表面高表达的唾液酸化glycoRNA可作为Siglec受体的天然配体, 通过“聚糖-受体”识别介导免疫细胞与肿瘤细胞的直接相互作用^[6]. Siglec家族受体胞内段携带免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM), 与唾液酸化glycoRNA结合并激活后可招募SHP-1/SHP-2磷酸酶, 传递强效免疫抑制性信号^[36,37]. 而这类通过Siglec受体传递的免疫抑

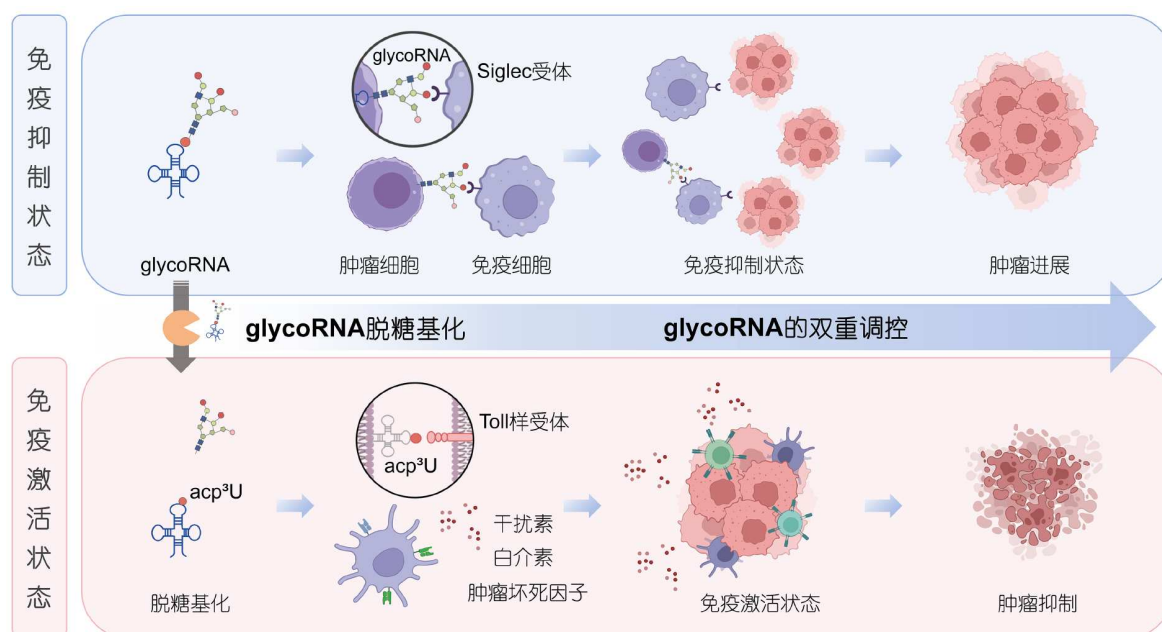


图1 糖基化RNA在肿瘤免疫微环境中的双重调控

Figure 1 Dual regulation of glycoRNA in the tumor immune microenvironment

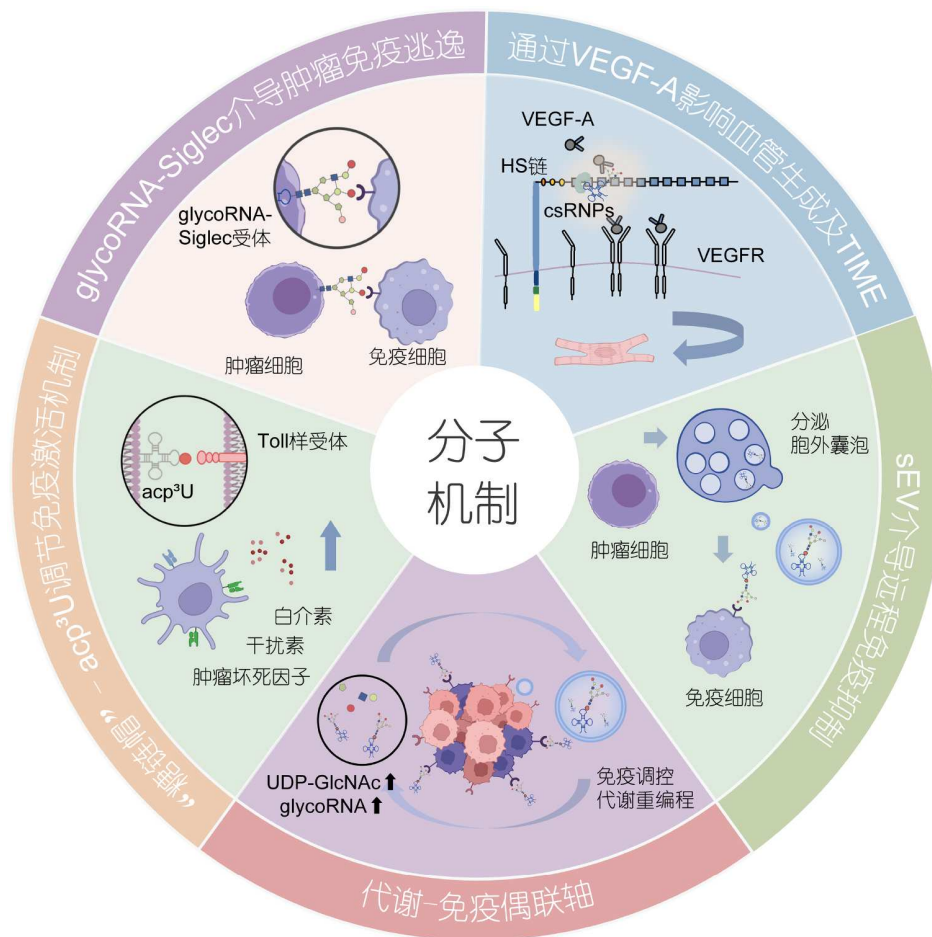


图2 糖基化RNA调控TIME的分子机制
Figure 2 Molecular mechanisms of glycoRNA regulating the TIME

制信号可能帮助肿瘤细胞逃避免疫监视^[38]。

2.2.2 “糖链帽”-acp³U调节免疫激活机制

acp³U是N-聚糖与RNA骨架的核心连接位点^[12]。当glycoRNA该位点被“糖链帽”遮蔽时便无法被免疫受体识别。而当“糖链帽”被去除时，暴露出的acp³U修饰的RNA基序则会成为天然免疫受体的强效激动剂。Graziano等人^[34]研究揭示，去糖基化后的acp³U-RNA片段可被巨噬细胞的TLR3、TLR7识别，继而诱导大量IFN- α/β 及促炎细胞因子如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)产生。值得注意的是，糖链对RNA基序的屏蔽作用高效且精确，即使单个N-聚糖残留在acp³U位点上，也足以阻断TLR的识别。该发现不仅揭示glycoRNA

参与天然免疫监视的分子基础，更为肿瘤免疫治疗提供“去糖基化激活免疫”的新策略，即通过局部去除肿瘤细胞表面glycoRNA的糖链，可将免疫抑制微环境重塑为炎症激活的抗肿瘤状态^[39]。

2.2.3 代谢-免疫偶联轴

在调控层面，肿瘤代谢重编程可能对glycoRNA表达具有重要影响：肿瘤细胞中己糖胺通路(hexosamine biosynthetic pathway, HBP)的激活可增加糖供体(UDP-GlcNAc、CMP-唾液酸等)的合成，进而上调glycoRNA的整体水平^[40]。研究表明，在脑转移性肺癌和乳腺癌细胞等代谢应激微环境中，糖酵解通量显著增强^[41]。增强的糖酵解通量一方面为生物合成提供ATP，另一方面导致尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺(uridine diphospho-

sphate N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)等活化糖供体的积累^[42]。UDP-GlcNAc是N-糖基化途径的核心底物, 其丰度增加可驱动glycoRNA的合成与细胞表面表达^[43]。而glycoRNA则可能通过调控免疫逃逸和迁移信号, 进一步促进免疫代谢重编程。基于此, Xu等人^[40]提出糖基化RNA与代谢重编程之间可能存在正反馈环路: 代谢重编程→糖供体增加→glycoRNA上调→免疫逃逸/迁移增强→代谢进一步适应, 糖基化RNA可能是连接代谢重编程与免疫逃逸的重要节点, 但是该理论目前尚未被直接的机制研究验证。

2.2.4 sEV介导远程免疫抑制

glycoRNA不仅存在于细胞膜表面, 还富集于肿瘤来源的sEV和外泌体中^[44]。Sharma等人^[8]发现, 外泌体中的glycoRNA具有RNase抗性, 能够在体循环中稳定存在, 并可能被免疫细胞摄取^[45]。Ren等人^[27]开发的drFRET技术可以用于检测sEV中的glycoRNA, 结果显示癌症患者血清sEV表面的特定glycoRNA信号显著升高, 且呈现癌种特异性表达谱。在机制层面, 肿瘤来源的sEV携带的唾液酸化glycoRNA可以被远端器官中的巨噬细胞或髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)摄取^[46,47]。这些被摄取的sEV通过与巨噬细胞等免疫细胞结合, 传递免疫抑制信号, 促进TIME的形成。

2.2.5 通过VEGF-A信号通路影响肿瘤血管生成及TIME

glycoRNA还能通过与硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)形成复合物调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路, 影响肿瘤血管生成并重塑肿瘤免疫微环境。Chai等人^[48]研究发现, glycoRNA可与csRBPs组装成细胞表面核糖核蛋白(cell surface ribonucleoproteins, csRNPs)簇, 拮抗HS介导的VEGF-A165下游细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路的激活从而抑制血管发育。肿瘤血管生成是肿瘤微环境重塑的关键环节, 异常活跃的血管生成为肿瘤生长提供氧气和营养, 同时促进免疫抑制性微环境的形成^[49]。glycoRNA可通过抑制VEGF信号通路参与血管生成的调控, 提示其可能通过限制过度活跃的肿瘤血管生成参与肿瘤免疫微环境的调控。

2.3 免疫细胞表面糖基化RNA影响其功能的分子机制

2.3.1 中性粒细胞的炎症招募

Zhang等人^[50]研究发现, 中性粒细胞表面的glycoRNA可以通过其唾液酸化聚糖结构与炎症部位血管内皮细胞上表达的P-选择素(platelet selectin, P-selectin)直接结合。这一glycoRNA与P-选择素的相互作用, 特异性介导中性粒细胞在血管内皮表面的初始捕获与滚动^[51], 也为后续整合素介导的牢固黏附和跨内皮迁移创造条件。通过这一机制, glycoRNA成为连接中性粒细胞与血管内皮细胞的一个关键分子桥梁, 在炎症应答和免疫细胞招募中发挥调控功能^[52]。

2.3.2 单核细胞与内皮细胞的黏附

Li等人^[53]报道, 人(*Homo sapien*)单核细胞表面表达的糖基化RNA可通过与内皮细胞上Siglec-5的直接结合促进两种细胞之间的黏附。他们发现并命名了两种glycoRNA: 一种为广泛存在于多种细胞系及组织中的glycoRNA-L, 富含唾液酸; 另一种为仅见于特定细胞系(如THP-1)和组织的glycoRNA-S, 富含N-乙酰葡萄糖胺和N-乙酰半乳糖胺。而其中glycoRNA-L是Siglec-5受体的高亲和力配体。Siglec-5通常仅在炎症刺激下(如TNF- α 活化)高表达于内皮细胞表面, 这保证了单核细胞在炎症部位的精准募集^[54]。而清除单核细胞表面的glycoRNA(尤其是glycoRNA-L)后, 单核细胞与内皮细胞的黏附能力显著下降^[53]。因此, glycoRNA可以通过与Siglec-5受体结合, 促进单核细胞与内皮细胞的黏附作用从而调节TIME^[53,54]。

2.3.3 巨噬细胞免疫调节功能

肿瘤细胞表面高表达的唾液酸化glycoRNA是Siglec受体的天然配体^[6]。当glycoRNA与巨噬细胞膜上的Siglec结合后, 可以激活下游信号, 抑制促炎转录因子的活化^[55]。促炎转录因子活化的抑制可导致巨噬细胞吞噬功能受损并分泌大量促肿瘤因子, 促进肿瘤生长和免疫抑制微环境的形成^[56]。同时, Graziano等人^[57]研究表明, N-聚糖通过空间遮蔽作用掩盖了acp³U修饰的免疫原性位点, 防止内源性小RNA被巨噬细胞内体中的TLR3和TLR7识别, 从而抑制I型干扰素及促炎细胞因子的产生^[34]。此外, sEV来源的

glycoRNA能够远程诱导巨噬细胞参与肿瘤免疫微环境的形成. Xie等人^[58]通过酶处理去除sEV表面的RNA或破坏其关键的唾液酸化N-聚糖结构后, 观察到巨噬细胞对这些处理过的sEV的摄取能力显著下降. 同时, 处理过后的sEV被巨噬细胞摄取后, 相关巨噬细胞产生的促炎因子TNF- α , IL-1 β , IL-6, 以及用于招募其他免疫细胞的趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)表达水平均明显下降. 这表明sEV表面glycoRNA不仅影响其被巨噬细胞摄取的能力, 还影响着巨噬细胞的免疫激活功能.

3 糖基化RNA作为新型生物标志物的应用价值

3.1 组织特异性标志物

glycoRNA在肿瘤组织中的表达呈现显著的癌种特异性, 并与肿瘤恶性程度高度相关^[59]. 因此, 其在肿瘤临床诊断和分级中具有巨大的应用潜力^[59]. 在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中采用SPCgRNA法, 研究者发现在癌细胞中糖基化miR-21-5p的水平显著低于正常胰腺上皮细胞^[22]. 更重要的是, β -1,4-半乳糖基转移酶1(β -1,4-galactosyltransferase 1, B4GALT1)催化的miR-21-5p糖基化可通过激活p53信号通路抑制细胞周期进展和迁移, 提示低水平的糖基化miR-21-5p与胰腺癌的恶性进展相关^[22]. 在胶质瘤中, Xin等人^[60]研究表明, 细胞表面glycoRNA的清除显著抑制胶质瘤细胞的活力和增殖能力, 且glycoRNA在胶质瘤组织中丰度较高, 与肿瘤增殖活性呈正相关. 值得注意的是, glycoRNA表达水平与肿瘤侵袭性的关系呈现癌种特异性. 与上述肿瘤不同的是, 在乳腺癌中, 利用ARPLA技术进行的单细胞成像分析显示, 与正常细胞相比, 高侵袭性乳腺癌细胞表面的glycoRNA信号显著降低, 提示低glycoRNA丰度可能与增强的侵袭潜能相关^[60]. 由此可见, glycoRNA在不同肿瘤类型中可能扮演着差异化的角色^[61]. 因此, 基于组织glycoRNA的检测有望成为辅助肿瘤分级和预后判断的新型生物标志物^[62].

3.2 液体活检标志物

glycoRNA不仅稳定存在于细胞表面, 还富集于肿瘤来源的sEV和外泌体中, 并表现出优异的稳定性.

Sharma等人^[63]发现, 外泌体中的glycoRNA能够抵抗RNase的降解^[8]. 而sEV作为细胞间通讯的媒介, 在体液中广泛存在, 是理想的血清学标志物. Ren等人^[27]开发的drFRET实现对癌症来源sEV表面glycoRNA的高灵敏度定量检测. 在包含六种癌症类型(肺癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、胃癌)及非癌对照的100例患者队列中, 5种靶标glycoRNA的未加权FRET信号总和在区分癌/非癌个体时显示出极高的准确率. 并且, 不同癌种组间的FRET信号强度呈现显著差异. 此外, sEV可无创、多次检测, 是用于治疗动态监测和复发预警的潜在工具^[64].

3.3 预后判断标志物

glycoRNA的表达水平与肿瘤患者的临床结局密切相关^[65]. 如前所述, 乳腺癌中glycoRNA丰度低与高侵袭性表型及高转移潜能呈负相关^[25]. 在胰腺癌中, 糖基化miR-21-5p的下调参与p53通路的失活^[11], 促进细胞周期进展和迁移. 这些特征提示, glycoRNA与预后的相关性不仅取决于其总丰度, 还取决于具体的RNA序列及其所携带的聚糖结构. 因此, 以glycoRNA为核心构建的肿瘤预后模型, 不仅要关注总glycoRNA水平, 还需整合glycoRNA的RNA序列+聚糖结构+丰度信息^[66].

4 靶向糖基化RNA的治疗策略

目前, 部分靶向糖基化RNA的治疗策略已在临床前模型中得到验证, 并展现出极大的应用潜力.

4.1 抗糖基化RNA-csRBP簇

肿瘤细胞表面存在的glycoRNA和csRBPs形成的复合物在肿瘤治疗中可能发挥重要作用. Porat等人^[67]发现, 许多鉴定出的csRBPs与已知的自身抗原序列高度重叠. 例如, 在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中, 核磷蛋白1(nucleophosmin 1, NPM1)在细胞表面与糖基化RNA结合形成纳米簇. 这些结构在正常造血干细胞中并不存在. 研究者基于此开发特异性单克隆抗体, 这类抗体通过识别glycoRNA-csRBP簇, 一方面阻断glycoRNA与Siglec的相互作用, 另一方面通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补

体依赖的细胞毒性作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)直接杀伤肿瘤细胞. 在AML和实体瘤临床前模型中, 靶向NPM1-glycoRNA纳米簇的抗体已显示出显著的抑瘤活性和良好的安全性^[68].

4.2 靶向glycoRNA合成与修饰

glycoRNA的生物合成依赖于内质网中的寡糖转移酶复合物, 该酶与蛋白N-糖基化途径共用^[6,16]. 因此, 使用OST小分子抑制剂(如NGI-1)可阻断glycoRNA的合成, 并抑制其在细胞表面的表达^[69]. 基于此, 研究者设想将NGI-1用于缺血性脑病的免疫调控治疗: 通过抑制OST减少肿瘤细胞表面唾液酸化glycoRNA的生成, 从而削弱其与Siglec受体结合所介导的免疫抑制信号^[70].

4.3 基于glycoRNA的配体靶向递送系统

利用glycoRNA与Siglec受体的高亲和力结合特性, 可设计glycoRNA模拟物或适配体作为靶向配体, 将药物或核酸精准递送至肿瘤组织或免疫细胞^[25,27]. 例如, 将唾液酸化glycoRNA的聚糖结构偶联于脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)表面, 可主动靶向高表达Siglec-9的肿瘤相关巨噬细胞, 递送免疫调节剂或核酸药物. Zhang等人^[71]利用这一策略, 在腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)治疗中, 将富含glycoRNA的细胞膜包裹于纳米颗粒表面, 实现对炎症血管的选择性靶向. 研究者设计负载靶向MT1的小干扰RNA(small interfering RNA targeting MT1, siMT1)的glycoRNA-纳米颗粒, 该体系可选择性靶向AAA中的炎症血管, 减少中性粒细胞浸润, 从而减缓AAA进展. 这一概念验证研究提示, 将免疫调节剂或核酸药物精准递送至肿瘤相关免疫细胞, 或许有望实现时空可控的免疫微环境重塑.

5 当前挑战与未来展望

5.1 glycoRNA基础研究中的核心问题

glycoRNA的生物合成途径是目前领域内亟待解决的核心科学问题. 近期研究揭示了N-聚糖在RNA上的一个关键附着位点 acp^3U ^[12], 然而催化其形成的酶学机制尚不明确. 寡糖转移酶复合物虽被表明参与glycoRNA生物合成, 但RNA底物的特异性识别机制仍

未被阐明.

同时, glycoRNA的生理功能尚未明确, 目前虽已有其调节免疫功能的部分研究, 但其与T细胞、NK细胞、DC细胞等的关系仍未被充分阐明. glycoRNA的生物学意义及靶向干预可能带来的脱靶毒性风险, 仍是临床转化前必须评估的关键问题^[72]. 此外, glycoRNA在不同肿瘤、不同糖型及不同RNA种类中呈现出显著的功能差异, 这种异质性背后的分子机制仍有待系统解析.

5.2 glycoRNA临床转化面临的挑战

当前glycoRNA检测技术的复杂性是阻碍其临床转化的瓶颈之一^[73]. 尽管已有多种方法被开发, 但这些技术大多操作繁琐、通量有限^[74], glycoRNA的纯化难度大^[75], 对实验设备的要求较高^[76]. 为了评估glycoRNA作为癌症诊断或预后生物标志物的价值, 必须在大规模、多癌种的临床队列中进行系统评估. 未来研究需要系统评估glycoRNA表达谱(包括特定RNA种类和糖链结构)与患者临床病理特征(如分期、分级), 以及对化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗的反应以及长期生存预后之间的关联^[40].

靶向glycoRNA的治疗策略目前尚处于概念验证的早期阶段. 考虑到糖基化在正常生理过程中的广泛作用, 需要评估靶向glycoRNA治疗可能带来的脱靶效应和系统性毒性^[77]. 只有经过充分的临床前药效学 and 安全性评价, 靶向glycoRNA的创新疗法才有可能进入临床试验阶段.

5.3 glycoRNA应用于肿瘤治疗策略的方向展望

glycoRNA通过Siglec等受体传递抑制信号是其参与肿瘤免疫微环境塑造的核心机制, 因此针对这些受体开发阻断抗体是治疗策略之一. 这些抗体通过结合免疫细胞上的Siglec受体, 竞争性阻断其与肿瘤细胞表面唾液酸化glycoRNA的相互作用, 解除其介导的免疫抑制信号^[78]. 此外, 抗Siglec抗体与现有免疫检查点抑制剂的联合应用也是未来治疗策略的潜在探索方向^[79].

利用外源性唾液酸酶去除肿瘤细胞表面glycoRNA的唾液酸残基, 暴露 acp^3U 等RNA基序, 可激活TLR3/7介导的天然免疫应答^[34]. 这种策略具有独特的“双刃剑”效应: 一方面, 去糖基化解除glycoRNA-Siglec介导

的免疫抑制^[6]; 另一方面, 裸露的RNA基序作为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)激活巨噬细胞和DC中的TLR3/TLR7, 诱导I型干扰素和促炎细胞因子的产生, 将免疫抑制微环境重塑为炎症性抗肿瘤状态^[34]. 基于glycoRNA去糖基化处理将“冷”肿瘤转为“热”肿瘤的策略有望成为未来肿瘤免疫治疗的新方向.

6 结论

糖基化RNA的发现将学界对肿瘤免疫微环境复杂性的认知推向了新高度, 该领域正迅速从现象描述转向机制解析与功能验证. 目前的进展表明, 糖基化RNA在TIME中扮演着双重角色, 同时还参与sEV运输、代谢-免疫偶联, 并能对免疫细胞进行直接调控.

这不仅使其有望成为高灵敏的液体活检标志物, 还可能成为免疫治疗的新靶点, 从而重塑TIME、克服免疫耐药并提升肿瘤治疗效果. 然而, 当前关于glycoRNA的研究仍处于早期阶段, 多数发现基于细胞模型或初步关联分析, 其确切的体内功能、在不同肿瘤中的普适性, 以及与其他免疫调节通路的交互关系, 尚需大量严谨实验来进行验证. 为此, 未来研究需综合利用单细胞测序、空间转录组、高分辨率成像和化学生物学探针等前沿技术, 精确绘制glycoRNA在肿瘤及其微环境中的时空动态图谱, 并阐明其介导免疫逃逸的具体分子机制. 在此基础上, 才能设计快速检测方法及精准干预策略. 进一步将glycoRNA知识整合到现有肿瘤免疫治疗框架中, 开发出更精准的组合法, 改善对现有治疗不敏感患者的临床结局. 这将是该领域从基础研究走向临床应用的终极目标.

参考文献

- 1 Zhou X, Chi K, Zhang C, et al. Sialylation: a cloak for tumors to trick the immune system in the microenvironment. *Biology*, 2023, 12: 832
- 2 Xu X, Peng Q, Jiang X, et al. Altered glycosylation in cancer: molecular functions and therapeutic potential. *Cancer Commun*, 2024, 44: 1316–1336
- 3 Munkley J, Elliott D J. Hallmarks of glycosylation in cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 35478–35489
- 4 Dusoswa S A, Verhoeff J, Abels E, et al. Glioblastomas exploit truncated O-linked glycans for local and distant immune modulation via the macrophage galactose-type lectin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 3693–3703
- 5 Ren X, Lin S, Guan F, et al. Glycosylation targeting: a paradigm shift in cancer immunotherapy. *Int J Biol Sci*, 2024, 20: 2607–2621
- 6 Flynn R A, Pedram K, Malaker S A, et al. Small RNAs are modified with N-glycans and displayed on the surface of living cells. *Cell*, 2021, 184: 3109–3124.e22
- 7 Hu J, Huynh D T, Boyce M. Sugar highs: recent notable breakthroughs in glycobiology. *Biochemistry*, 2024, 63: 2937–2947
- 8 Sharma S, Jiao X, Yang J, et al. Extracellular exosomal RNAs are glyco-modified. *Nat Cell Biol*, 2025, 27: 983–991
- 9 Zheng L, Yang Q, Li F, et al. The glycosylation of immune checkpoints and their applications in oncology. *Pharmaceuticals*, 2022, 15: 1451
- 10 Perr J, Langen A, Almahayni K, et al. RNA-binding proteins and glycoRNAs form domains on the cell surface for cell-penetrating peptide entry. *Cell*, 2025, 188: 1878–1895.e25
- 11 Li J, Wang L, Deng J, et al. O-glycosylated RNA identification and prediction by solid-phase chemoenzymatic TnORNA method and PONglyRNA tool. *Anal Chem*, 2025, 97: 16906–16915
- 12 Xie Y, Chai P, Till N A, et al. The modified RNA base acp³U is an attachment site for N-glycans in glycoRNA. *Cell*, 2024, 187: 5228–5237.e12
- 13 Ishii K, Yarita H, Manabe S. Synthesis of glycosylated 3-(3-amino-3-carboxypropyl)uridine: a minimum unit of glycoRNA. *Chem Pharm Bull*, 2025, 73: 488–490
- 14 Jiang X, Xu C, Yang E, et al. Deciphering the RNA landscapes on mammalian cell surfaces. *Protein Cell*, 2026, 17: 113–126
- 15 Chai P, Lebedenko C G, Flynn R A. RNA crossing membranes: systems and mechanisms contextualizing extracellular RNA and cell surface glycoRNAs. *Annu Rev Genom Hum Genet*, 2023, 24: 85–107
- 16 Liu Y S, Miao Y L, Dou Y, et al. Processing of N-glycans in the ER and Golgi influences the production of surface sialylated glycoRNA. *Glycoconj J*, 2024, 41: 361–370
- 17 Kim H S. GlycoRNA: a new player in cellular communication. *Oncol Res*, 2025, 33: 995–1000
- 18 Li L, Zhang N, Pantoja C, et al. Protocol for detecting glycoRNAs using metabolic labeling and northwestern blot. *STAR Protocols*, 2024, 5:

103321

- 19 Liu H, Li X, Ren Y, et al. *In situ* visualization of RNA-specific sialylation on living cell membranes to explore N-glycosylation sites. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 8780–8786
- 20 Ge J, Han J, Fang X, et al. Comprehensive and facile strategy for enhanced visualization of sialylated RNA via dual bioorthogonal labeling. *ACS Chem Biol*, 2025, 20: 1884–1891
- 21 Steinbuch K B, Tor Y. 50 years in the making: acp³U, an amino-acid-containing nucleoside, links N-glycans and RNA in glycoRNA. *Mol Cell*, 2024, 84: 3576–3577
- 22 Li J, Yue S, Gao Z, et al. Novel approach to enriching glycosylated RNAs: specific capture of glycoRNAs via solid-phase chemistry. *Anal Chem*, 2023, 95: 11969–11977
- 23 Deng J, Miao X, Wang X, et al. Galactose oxidase oxidation and glycosidase digestion for glycoRNA analysis. *Anal Methods*, 2025, 17: 964–971
- 24 Guo W, Ma Y, Mou Q, et al. Sialic acid aptamer and RNA *in situ* hybridization-mediated proximity ligation assay for spatial imaging of glycoRNAs in single cells. *Nat Protoc*, 2025, 20: 1930–1950
- 25 Ma Y, Guo W, Mou Q, et al. Spatial imaging of glycoRNA in single cells with ARPLA. *Nat Biotechnol*, 2024, 42: 608–616
- 26 Kageler L, Perr J, Flynn R A. Tools to investigate the cell surface: proximity as a central concept in glycoRNA biology. *Cell Chem Biol*, 2024, 31: 1132–1144
- 27 Ren T, Zhang Y, Tong Y, et al. FRET imaging of glycoRNA on small extracellular vesicles enabling sensitive cancer diagnostics. *Nat Commun*, 2025, 16: 3391
- 28 Zhang X, Zhu Y, Ma Y. Tools for illuminating the cell surface glycoRNA landscape. *Trends Biochem Sci*, 2025, 50: 1042–1043
- 29 Hengesbach M, Chan C K, Bhandari T, et al. Toward standardized epitranscriptome analytics: an inter-laboratory comparison of mass spectrometric detection and quantification of modified ribonucleosides in human RNA. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53: gkaf895
- 30 Xie Y, Liu X, Yi L, et al. Development and application of GlycanDIA workflow for glycomic analysis. *Nat Commun*, 2025, 16: 7075
- 31 Zhu N, Yang Y L, Liu Y T, et al. Transcriptome-wide identification of glycoRNAs by Clier-seq pipeline. *Sci China Life Sci*, 2026, 69: 72–84
- 32 Montag N, Gousis P, Wittmann J. The emerging role of glycoRNAs in immune regulation and recognition. *Immunol Lett*, 2025, 276: 107048
- 33 Tang S, Wang X, Chen F, et al. Glycosylated RNAs: discovery and implications in cancer biology. *Front Oncol*, 2026, 16: 1719799
- 34 Graziano V R, Porat J, Ah Kioon M D, et al. RNA N-glycosylation enables immune evasion and homeostatic efferocytosis. *Nature*, 2025, 645: 784–792
- 35 Jandus C, Boligan K F, Chijioko O, et al. Interactions between Siglec-7/9 receptors and ligands influence NK cell-dependent tumor immunosurveillance. *J Clin Invest*, 2014, 124: 1810–1820
- 36 Crocker P R, Paulson J C, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 255–266
- 37 Pillai S, Netravali I A, Cariappa A, et al. Siglecs and immune regulation. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 357–392
- 38 Macauley M S, Crocker P R, Paulson J C. Siglec-mediated regulation of immune cell function in disease. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 653–666
- 39 Sachse M, Stellos K. Unraveling the RNA code: a uridine RNA modification drives glycoRNA biogenesis. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 334
- 40 Xu M, Wang R, Li J, et al. GlycoRNA in cancer immune regulation and progression: biological mechanisms and translational therapeutic prospects. *Front Immunol*, 2026, 17: 1772601
- 41 Parida P K, Malladi S. Metabolic adaptations of brain metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25: 723–739
- 42 Le Minh G, Esquea E M, Young R G, et al. On a sugar high: role of O-GlcNAcylation in cancer. *J Biol Chem*, 2023, 299: 105344
- 43 Varki A, Cummings R D, Esko J D, et al., Essentials of Glycobiology. 4th ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2022. Chapter 9
- 44 Yadav A, Sharma A, Gavande P V, et al. Mapping glycoRNAs on an exosomal surface. *J Am Chem Soc*, 2026, 148: 2739–2748
- 45 Jiang C, Jiang Z, Sha G, et al. Small extracellular vesicle-mediated metabolic reprogramming: from tumors to pre-metastatic niche formation. *Cell Commun Signal*, 2023, 21: 116
- 46 Rohm T V, Cunha e Rocha K, Olefsky J M. Metabolic messengers: small extracellular vesicles. *Nat Metab*, 2025, 7: 253–262
- 47 Marar C, Starich B, Wirtz D. Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression. *Nat Immunol*, 2021, 22: 560–570
- 48 Chai P, Kheiri S, Kuo A, et al. GlycoRNA complexed with heparan sulfate regulates VEGF-A signalling. *Nature*, 2026, 651: 808–818
- 49 Kim H J, Ji Y R, Lee Y M. Crosstalk between angiogenesis and immune regulation in the tumor microenvironment. *Arch Pharm Res*, 2022, 45: 401–416

- 50 Zhang N, Tang W, Torres L, et al. Cell surface RNAs control neutrophil recruitment. *Cell*, 2024, 187: 846–860.e17
- 51 Ley K, Bullard D C, Arbonés M L, et al. Sequential contribution of L- and P-selectin to leukocyte rolling *in vivo*. *J Exp Med*, 1995, 181: 669–675
- 52 Williams M R, Azcutia V, Newton G, et al. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol*, 2011, 32: 461–469
- 53 Li Y, Qian Y, Huang E, et al. GlycoRNA-L and glycoRNA-S mediate human monocyte adhesion via binding to Siglec-5. *Biochim Biophys Acta*, 2025, 1872: 120017
- 54 Medrano-Bosch M, Simón-Codina B, Jiménez W, et al. Monocyte-endothelial cell interactions in vascular and tissue remodeling. *Front Immunol*, 2023, 14: 1196033
- 55 Meiers J, Siebs E, Zahorska E, et al. Lectin antagonists in infection, immunity, and inflammation. *Curr Opin Chem Biol*, 2019, 53: 51–67
- 56 Hernandez G E, Iruela-Arispe M L. The many flavors of monocyte/macrophage-endothelial cell interactions. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27: 181–189
- 57 Karikó K, Buckstein M, Ni H, et al. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 2005, 23: 165–175
- 58 Xie S, Niu B, Deng R, et al. PREDICTOR: a non-enzymatic catalytic cascade tool for *in situ* visualization of small extracellular vesicle surface glycoRNAs. *J Extracell Vesicle*, 2026, 15: e70282
- 59 Liu Z, Wang X, Man C, et al. Functional regulation of glycoRNA and progress in malignant tumors. *J Transl Med*, 2026, 24: 297
- 60 Xin B, Chen J, Hu X, et al. GlycoRNAs are abundant in glioma and involved in glioma cell proliferation. *Oncogenesis*, 2025, 14: 29
- 61 Chen X L, Tan Q, Zhu G L, et al. Potential function of glycosylated RNA in diseases. *WIREs RNA*, 2025, 16: e70031
- 62 Hu B, Ma T, Zhou D, et al. GlycoRNA, a novel RNA modification. *Discov Oncol*, 2025, 16: 1809
- 63 Isaac R, Reis F C G, Ying W, et al. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metab*, 2021, 33: 1744–1762
- 64 Thakur A, Ke X, Chen Y W, et al. The mini player with diverse functions: extracellular vesicles in cell biology, disease, and therapeutics. *Protein Cell*, 2022, 13: 631–654
- 65 He J, Jiang H, Wang Y, et al. The role of cell surface RNAs in hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Macromol*, 2025, 330: 147948
- 66 Silsirianit A. Glycosylation markers in cancer. *Adv Clin Chem*, 2019, 89: 189–213
- 67 Porat J, Flynn R A. Cell surface RNA biology: new roles for RNA binding proteins. *Trends Biochem Sci*, 2025, 50: 402–416
- 68 George B M, Eleftheriou M, Yankova E, et al. Treatment of acute myeloid leukemia models by targeting a cell surface RNA-binding protein. *Nat Biotechnol*, 2026, 44: 430–443
- 69 Tyagi W, Pandey V, Pokharel Y R. Membrane linked RNA glycosylation as new trend to envision epi-transcriptome epoch. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30: 641–646
- 70 Chokkalla A K, Jeong S, Subramanian S, et al. Immunomodulatory role of glycoRNAs in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43: 499–504
- 71 Zhang Z, Ling T, Ding Q, et al. GlycoRNA-rich, neutrophil membrane-coated, siMT1-loaded nanoparticles mitigate abdominal aortic aneurysm progression by inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps. *Mater Today Bio*, 2025, 31: 101630
- 72 Li B, Zheng X, Zhang X, et al. GlycoRNAs as emerging drug targets. *Trends Pharmacol Sci*, 2025, 46: 832–835
- 73 Zhang X, Zhu Y, Shao X, et al. Chemical biology tools for decoding the cell surface glycoRNA. *Angew Chem Int Ed*, 2026, 65: e26098
- 74 Kim S, Li Z, Choi Y, et al. RNA-associated glycoconjugates highlight potential ambiguities in glycoRNA analysis. *Exp Mol Med*, 2025, 57: 2619–2628
- 75 Kegel N B, Yilmaz Demirel N, Glatter T, et al. Proteins are a source of glycans found in preparations of glycoRNA. *Exp Mol Med*, 2025, 57: 2505–2516
- 76 Sun S, Liu Q, Liu Z. Analytical methods for glycoRNA detection: a systematic review. *Anal Methods*, 2026, 18: 504–513
- 77 Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer*, 2014, 13: 129
- 78 Dobie C, Skropeta D. Insights into the role of sialylation in cancer progression and metastasis. *Br J Cancer*, 2021, 124: 76–90
- 79 Yi L, Zhou Y, Zhang C, et al. GlycoRNA research: from unknown unknowns to known unknowns. *Protein Cell*, 2026, 17: 1–20

GlycoRNA in tumor immune microenvironment: emerging regulator and therapeutic target

ZHANG Man^{1,2†}, WEI YanPing^{2†}, SONG Hao^{3,2}, WANG HongYang^{1,2*} & LI Liang^{2*}

¹ Department of Cancer Research Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200438, China

² National Center for Liver Cancer, International Cooperation Laboratory on Signal Transduction, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University, Shanghai 201805, China

³ The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

† Contributed equally to this work

* Corresponding authors, E-mail: hywangk@vip.sina.com; liliangyuanquan@163.com

Glycosylated RNA (glycoRNA) is a newly discovered RNA modification that has gained increasing attention for its role in tumor immune regulation. Herein, we systematically review the biosynthetic pathway, cell surface localization, and potential functions of glycoRNA in the tumor immune microenvironment, with an emphasis on the multiple mechanisms by which it regulates immune responses, including: immune escape mediated by glycoRNA-Siglec interactions, modulation of immune activation by the glycan-acp³U structure, the coupling of metabolism and immunity, distant immunosuppression mediated by sEV, and direct effects on immune cell functions. Furthermore, we summarize recent advances in detection technologies targeting glycoRNA and related pathways, and discuss its potential as a novel biomarker and therapeutic target, aiming to provide a theoretical basis for the development of glycoRNA-based tumor immunotherapy strategies.

glycoRNA, tumor immunity, immune microenvironment, immune checkpoint, biomarker, immunotherapy

doi: [10.1360/SSV-2026-0110](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0110)