

胆固醇代谢与肿瘤免疫*

罗娜^{1,2}, 时荣臣², 代荣阳¹, 缪洪明^{2△}

1. 西南医科大学基础医学院(泸州 646000);

2. 陆军军医大学(第三军医大学)基础医学院 生物化学与分子生物学教研室(重庆 400038)

【摘要】 胆固醇是生物体内重要的脂质分子,参与细胞的膜性结构形成、胆汁酸代谢以及类固醇激素合成等,对细胞的结构和功能具有重要的调控作用。近年来,大量研究表明胆固醇代谢在肿瘤发生发展过程中发生了重编程。除了直接影响肿瘤细胞的生物学行为,胆固醇代谢重编程还可以调控肿瘤微环境中免疫细胞的抗肿瘤活性。本文回顾了肿瘤微环境中髓源抑制性细胞、肿瘤相关巨噬细胞、树突状细胞以及T淋巴细胞等免疫细胞的胆固醇代谢重编程及其相互作用。肿瘤微环境中胆固醇代谢与肿瘤免疫的关系呈现复杂性、多样性。肿瘤微环境中胆固醇代谢重编程在调控免疫细胞活性方面的异同以及具体调控的机制仍是一个尚未完全解决的问题。靶向干预免疫细胞的胆固醇代谢途径,有望成为胆固醇代谢在肿瘤免疫治疗的新策略。

【关键词】 胆固醇 代谢 肿瘤 免疫调控 肿瘤微环境

Cholesterol Metabolism and Tumor Immunity LUO Na^{1,2}, SHI Rong-chen², DAI Rong-yang¹, MIAO Hong-ming^{2△}.

1. College of Basic Medical Sciences, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400038, China

△ Corresponding author, E-mail: hongmingmiao@sina.com

【Abstract】 Cholesterol, an important lipid molecule of organisms, is involved in the formation of cell membrane structure, bile acid metabolism and steroid hormone synthesis, playing an important role in the regulation of cell structure and functions. In recent years, a large number of studies have shown that cholesterol metabolism is reprogrammed during tumor formation and development. In addition to directly affecting the biological behavior of tumor cells, cholesterol metabolic reprogramming also regulates the antitumor activity of immune cells in the tumor microenvironment. We reviewed herein the cholesterol metabolism reprogramming of and interactions among immune cells including myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), tumor-associated macrophages (TAMs), dendritic cells (DCs), and T cells in the tumor microenvironment. However, the relationship between cholesterol metabolism and tumor immunity in tumor microenvironment is complex and diversified. The differences and similarities of cholesterol metabolism reprogramming in tumor microenvironment in regulating immune cell activity and the specific regulatory mechanism are still unresolved issues. Targeted intervention of the cholesterol metabolism pathway of immune cells is expected to become a new strategy of cholesterol metabolism in tumor immunotherapy.

【Key words】 Cholesterol Metabolism Tumor Immune regulation Tumor microenvironment

胆固醇是细胞膜和脂筏必须的脂质成分,也是胆汁酸、固醇和类固醇激素的前体,对哺乳动物的生存、生长至关重要。胆固醇失衡不仅会引起心血管疾病,还会导致神经退行性疾病和癌症,严重危害人体的健康^[1]。胆固醇存在于细胞内外,主要定位于细胞膜,在细胞膜上与邻近的脂质相互作用,调节膜的流动性和通透性。此外,胆固醇可以结合多种跨膜蛋白,帮助维持和改变它们的构象。在质膜上,胆固醇通常与鞘脂和糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白结合形成微结构域,在调节膜运输、信号转导和抵抗宿主病原体中发挥作用^[2]。因此,胆固醇的生物合成和

代谢是维持细胞正常生理功能必不可少的。基于癌症基因组图谱TCGA和临床前数据发现,异常代谢产生的胆固醇及其衍生物作为信号分子可促进黑色素瘤及乳腺癌等其他癌症的进展^[3-4]。最近的研究强调了胆固醇及其衍生物在作为先天性免疫和适应性免疫调节剂中的重要作用,如单核细胞扩增、中性粒细胞激活、造血干细胞动员和T淋巴细胞增殖^[5-6]。本文将着重对胆固醇代谢与肿瘤免疫之间的关系进行阐述,并展望其未来的研究方向。

1 胆固醇稳态

机体内胆固醇稳态是一个复杂的代谢调控网络,由生物合成、外源摄取、外排和存储之间的动态关系共同决定。

* 国家自然科学基金(No. 82173134)资助

△ 通信作者, E-mail: hongmingmiao@sina.com

胆固醇的来源主要包括内源合成和外源摄取两个方面。内源性胆固醇合成从乙酰辅酶A开始,通过3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)合成甲羟戊酸,然后在20多种酶的共同作用下生成胆固醇。HMG-CoA还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)是胆固醇生物合成的第一限速酶,也是他汀类药物作用的靶点^[7]。固醇调节原件结合蛋白2(sterol-regulatory element binding protein 2, SREBP2)是胆固醇稳态的关键调节因子,在内质网胆固醇水平降低时迅速响应并上调HMGCR等合成酶的表达。外源性胆固醇经小肠上皮细胞吸收入血,循环中的胆固醇以低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的形式通过受体介导的内吞作用进入细胞,在溶酶体中水解为游离的胆固醇分子,游离的胆固醇分子被运送到细胞膜或其他细胞器^[8]。

胆固醇的去路主要包括外排和存储两个方面。过量的胆固醇可以在酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶1(Acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase, ACAT1)作用下酯化为胆固醇酯,以脂滴的形式储存在细胞中^[9]。另一方面,胞内胆固醇积累特别是羟类固醇会触发肝脏X受体(liver X receptor, LXR)^[10],多余的胆固醇通过ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)或G1(ABCG1)排出,ABCA1将胆固醇输送至载脂蛋白A-I(ApoA-I),进而产生成熟的高密度脂蛋白(HDL),ABCG1能促进成熟的HDL外排。HDL最终从外周循环转运至肝脏和肾上腺等组织。在肝脏,HDL被B类I型清道夫受体(SR-B1)识别,在胞内被回收或者转化为胆汁酸。在类固醇生成器官,胆固醇被用来产生类固醇激素^[10]。总之,胆固醇稳态的平衡不是受到单一环节的调控,而是四个环节共同维持^[11]。在近几年的研究中,许多关键调节因子结构如SCAP(SREBP裂解激活蛋白)-SREBP复合物^[12]等已得到解决,ABCG5和ABCG8在胆固醇排泄中的作用也被补充^[13]。胆固醇代谢新的调节剂(生物合成:RNF145^[14-15]、MARCH6^[16];摄取:LIMA1^[17];外排:NRF1^[18]、LeXis^[19]、MeXis^[20];酯化:ROS^[21])也被发现。然而这些胆固醇代谢的理论研究对象大都为外周组织,大脑中胆固醇稳态的维持理论是否一致尚不清楚,另外干细胞、免疫细胞、神经元等中的胆固醇代谢研究也存在大量空缺。

2 肿瘤免疫浸润细胞

在肿瘤进展过程中,肿瘤细胞不断地与周围基质细胞相互作用形成肿瘤微环境(tumor microenvironment,

TME),表现出独特的代谢特征^[22]。肿瘤浸润免疫细胞(tumor-infiltrating immune cells, TIICs)是TME中调节癌细胞功能的关键参与者,TIICs具有高度异质性和可塑性,呈现出不同的抗瘤或促瘤功能^[23]。TIICs主要包括T淋巴细胞、B淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、中性粒细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞^[24]。脂质代谢重编程是肿瘤的重要特征,胆固醇代谢异常是脂代谢改变最广泛的途径之一。胆固醇代谢异常不仅发生在肿瘤细胞中,也发生在TME中^[6]。最近一项研究对TME中免疫细胞比例与脂代谢基因的相关性进行了分析,发现胆固醇代谢和免疫应答之间存在潜在的关联^[25]。这些证据表明,胆固醇代谢与免疫相关,TME中癌细胞或者TIICs的胆固醇代谢重编程可能影响肿瘤免疫识别或免疫逃逸。

3 胆固醇代谢与MDSCs

MDSCs定义为骨髓来源的异质未成熟细胞群,在癌症、炎症、创伤和感染期间扩增。MDSCs缺乏单核细胞、巨噬细胞或DCs特异的表面标记物表达,由粒细胞和单核细胞形态的髓样细胞混合物组成^[26]。在鼠中,MDSCs同时表达CD11b和Gr-1,根据Ly6C和Ly6G的表达,可进一步分为两个亚群:G-MDSC/PMN-MDSC(CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low})和M-MDSC(CD11b⁺Ly6G⁻Ly6C^{high})。所有MDSCs的共同特征是具有显著抑制T细胞反应的能力,是肿瘤免疫抑制的主要效应细胞^[27]。

已有证据表明,高脂饮食和肥胖诱导荷瘤小鼠体内MDSCs积累,MDSCs通过抑制CD8⁺T细胞的活化,促进原发性肿瘤的快速生长和自发转移^[28]。除了高脂以外,胆固醇代谢途径上的某些分子也对MDSCs具有调控作用。最近的研究指出27-HC(胆固醇的主要代谢物之一)的合成酶CYP27A1与卵巢癌患者不良预后呈正相关,小鼠CYP27A1基因敲除能显著抑制ID8卵巢原位移植瘤的进展,并且这种抑制效应会被外源性补充的27-HC削弱。机制研究表明,27-HC能促进M-MDSCs的分化,增加瘤内M-MDSCs的丰度,从而促进肿瘤进展^[29]。除此之外,27-HC可通过作用于MDSCs形成免疫抑制环境从而促进乳腺癌进展^[30]。骨髓特异性PD-1缺失有效抑制了肿瘤的生长,表现为促进效应骨髓细胞分化和增加T记忆细胞。同时发现在PD-1缺失的髓细胞中代谢发生重编程,最显著的是胆固醇升高,而胆固醇是单核细胞向炎症巨噬细胞和DCs分化、发挥抗原提呈功能所必需的^[31]。因此,胆固

醇代谢重编程驱动的紧急骨髓生成和骨髓效应细胞分化可能是PD-1介导的抗肿瘤免疫的关键机制。

事实上,除影响分化之外,TME来源的趋化因子可招募MDSCs,使之向肿瘤微环境浸润。乳腺癌、胃癌及卵巢癌分泌CCL2、CCL5等趋化因子招募MDSCs到肿瘤原发或转移部位^[32]。有研究发现胰腺癌TME中巨噬细胞来源的载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)能结合肿瘤细胞表面的LDLR,激活肿瘤细胞内的NF- κ B通路,上调CXCL1和CXCL5的表达。CXCL1和CXCL5招募M-MDSCs,通过抑制CD8⁺T细胞在肿瘤中浸润,以依赖于CD8⁺T细胞的方式介导免疫抑制以及肿瘤进展^[33]。这揭示了ApoE抗瘤的全新机制。然而,ApoE及其受体也在TME中其他细胞上表达。在卵巢癌和黑色素瘤等实体肿瘤中,ApoE与MDSCs上低密度脂蛋白受体相关蛋白8(LRP8)结合促进抗肿瘤免疫^[34]。相反,在急性髓系白血病中,ApoE直接结合肿瘤细胞上的白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B4(LILRB4)并促进免疫逃逸^[35]。因此,除肿瘤细胞外ApoE的靶细胞类型有哪些以及ApoE在每个细胞中的功能作用还有待进一步确定。

4 胆固醇代谢与TAMs

TAMs是肿瘤微环境中一类重要的天然免疫细胞。巨噬细胞大致分为经典激活(M1)或替代激活(M2)型巨噬细胞,具有抗肿瘤或促肿瘤特性。在大多数癌症中,TAMs常常表现为M2样表型,高表达精氨酸蛋白酶1(arginase 1, ARG1)、白介素(interleukin, IL)-10等免疫抑制分子,低表达IL-1、IL-6及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)等免疫激活分子。TAMs通过促进肿瘤血管生成、肿瘤细胞转移以及免疫逃逸等机制促进肿瘤进展^[36-37]。

据报道,在B16黑色素瘤中,输注ApoA-I(HDL的主要蛋白)能将TAMs从M2样表型转化为M1样表型,抑制肿瘤的生长和转移^[38],提示ApoA-I/HDL介导的胆固醇代谢可能对肿瘤免疫有调控作用。在高胆固醇饮食条件下,ABCA1(胆固醇转运蛋白)缺失的小鼠具有显著的抗瘤特征。这种抗瘤效应可能是由巨噬细胞介导的,因为ABCA1缺失的巨噬细胞偏向于M1样表型极化,表现为NF- κ B活化和直接的细胞毒性^[39]。与此发现一致,在转移性卵巢癌小鼠模型中,肿瘤来源的透明质酸使ABCA1在TAMs中上调,导致膜胆固醇流出增加。细胞膜胆固醇耗竭和脂筏结构破坏使IL-4信号增强而IFN γ 信号传导受损。因此,胆固醇的流出促进TAMs向免疫抑制和促进肿瘤进展的M2样表型极化^[40]。TAMs是乳腺组织局部产生27-

HC的主要来源,乳腺癌细胞中CYP27B1启动子高度甲基化进一步减弱了27-HC的降解,从而导致27-HC在肿瘤组织中积累。升高的27-HC不仅促进雌激素受体(ER)依赖的乳腺癌细胞增殖^[41],而且诱导巨噬细胞分泌CCL2、CCL3、CCL4等多种趋化因子促进单核细胞的募集并向M2型分化。27-HC与M2型TAMs的互作进一步促进了乳腺癌的进展^[42]。由此看来,胆固醇代谢重编程介导的TAMs招募和活化,对肿瘤的恶性进展具有重要的调控作用。但是,胆固醇代谢与TAMs的调控大多是因为胆固醇外排途径的改变,胆固醇其他环节对其的研究甚少。

5 胆固醇代谢与DCs

DCs作为抗原提呈细胞激活和编程T细胞,桥接先天免疫和适应性免疫。已有研究表明,胆固醇、羟类固醇及胆固醇转运蛋白均可影响DCs的分化和成熟,如27-HC能诱导单核细胞分化为成熟的树突状细胞,表达多个表面特征分子[如MHC-II、趋化因子受体7(C-C chemokine receptor type 7, CCR7)、CD40和CD80]进而促进免疫应答^[43]。环孢素A作为一种广泛的免疫抑制剂,除了通过与钙调神经磷酸酶作用抑制T细胞的激活外,还能有效影响27-HC诱导的单核细胞分化,下调DCs特异性标志物^[44]。ApoE缺失导致胆固醇在DCs细胞膜上积聚,通过增强DCs膜上MHC-II分子聚集提高其抗原提呈进而促进CD4⁺T细胞介导的免疫反应^[45]。此外,氧化脂质在癌症中DCs的交叉呈递中发挥作用:肿瘤来源因子可促进三酰甘油、胆固醇酯及脂肪酸等在DCs胞内积累,进而降低DCs细胞表面MHC-I的表达并阻断外源性抗原的呈递^[46]。另一方面,LXR也可介导DCs参与肿瘤免疫逃逸,LXR与配体结合释放胆固醇代谢物,通过抑制成熟DCs上CCR7的表达,使DCs无法迁移到淋巴器官发挥抗肿瘤活性,最终导致肿瘤逃脱免疫监视^[47]。母细胞性浆细胞样树突状细胞(blastic plasmacytoid dendritic cell, BPD)肿瘤(BPDCN)是源于BPD的一种侵袭性血液系统恶性肿瘤,BPDCN转录组测序提示胆固醇稳态相关基因失调,尤其是LXR基因表达显著下调。LXR激动剂治疗BPDCN细胞后通过上调ABCA1和ABCG1,恢复胆固醇外流并触发肿瘤细胞凋亡^[48]。此外,他汀类药物特异性抑制胆固醇合成关键酶HMGCR,下游香叶基香叶基焦磷酸合成酶(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP)的衰竭与IL-2协同作用诱导NK细胞活化并发挥强大的细胞毒性作用和肿瘤抑制作用,这种效应优先依赖于CD56⁺DCs^[49]。如上研究表明,胆固醇及其代谢产物对DCs的分化和功能具有重要调节作用,具体机制的阐明有望为肿瘤免疫治疗提

供理论依据。

6 胆固醇代谢与T淋巴细胞

T淋巴细胞在抗肿瘤免疫中起着核心作用。胆固醇及其衍生物,是T淋巴细胞功能的重要调节剂,调控其趋化性、细胞周期和效应功能等多方面。脂筏属于细胞膜上特殊的区域,介导TCR $\alpha\beta$ -MHC $\alpha\beta$ 复合物和免疫突触的形成以及下游激酶的磷酸化与去磷酸化,调节T细胞的活化^[50]。脂筏富含胆固醇和鞘脂,并且T细胞活化与脂筏中胆固醇的富集密切相关^[50]。胆固醇能增强依赖于T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)的信号转导^[50],因此干预膜胆固醇水平亦是干预T细胞活化的潜在策略。

研究表明,基因敲除或药理抑制抑制CD8⁺T细胞ACAT1的活性,可抑制胞内胆固醇酯化。因此,更多游离胆固醇流向细胞膜,上调膜胆固醇含量,从而促进CD8⁺T细胞活化。在黑色素瘤和肺癌的临床前模型中,ACAT1表达缺陷的CD8⁺T细胞在控制肿瘤生长和转移方面具有显著的作用^[51-52]。将含有Avasimibe(ACAT1抑制剂)的脂质体锚定至T细胞表面,可增加T细胞膜的胆固醇浓度,诱导T细胞受体快速聚集并持续激活T细胞,进而提高对黑色素瘤和胶质母细胞瘤的杀伤效应^[53]。除此之外,嵌合抗原受体修饰的T细胞(chimeric antigen receptor-modified T cell, CART)治疗,是肿瘤免疫治疗的基石^[54]。有研究利用Avasimibe干预CD19受体修饰的CART(CD19-CART),发现CD19-CART对表达CD19的K562细胞(人类慢性髓性白血病细胞系)的毒性作用显著提高,并且干扰素 γ (细胞毒性的标志之一)的分泌水平亦随之增加^[55]。也有研究表明,在CD8⁺T细胞中ROR α 通过衰减NF- κ B信号转导来抑制胆固醇酯化相关基因表达,从而增强CD8⁺T细胞的细胞毒性作用^[56]。这些研究充分表明,上调CD8⁺T细胞膜胆固醇水平(而非胞内),可以促进其活化并增强抗癌效应。

胞内的胆固醇含量对T细胞的抗癌活性似乎有着背道而驰的作用。最近的一项研究发现肿瘤细胞利用胞内高胆固醇诱导T细胞耗竭和肿瘤免疫逃逸。在这项研究^[57]中,TME中来自肿瘤细胞(比如MC38结肠癌细胞、黑色素瘤细胞)分泌的高胆固醇亦可以上调肿瘤浸润CD8⁺T细胞细胞质的胆固醇含量。CD8⁺T细胞内的高胆固醇随之触发内质网应激,并上调内质网应激相关蛋白XBP1的表达量。而XBP1作为一种转录因子,促进了CD8⁺T细胞内PD-1、2B4、TIM-3、LAG-3等免疫抑制分子的转录,从而使CD8⁺T细胞呈现出功能耗竭与免疫抑制状态,并促进肿瘤进展。由此看来,CD8⁺T细胞内高胆固

醇含量反而扮演者癌症“盟友”的角色。除此之外,Hyung L. Kim团队利用动物实验和临床试验证明也得到了类似的结果:研究者通过给予小鼠口服依泽替米贝(一种降胆固醇药物),以降低血清胆固醇,发现降低胆固醇可通过抑制小鼠CD8⁺T细胞内mTORC2的活性来提高CD8⁺T细胞瘤内浸润的比例,以及促进记忆性CD8⁺T细胞的形成;并且,在小鼠前列腺癌RM1以及小鼠黑色素瘤B16荷瘤模型中,淋巴细胞mTORC2特异性敲除小鼠的CD8⁺T淋巴细胞的抗癌能力显著增强;同时,在前列腺根治性切除术前干预患者的血清胆固醇水平,证实血清低胆固醇疗法可明显抑制低级别前列腺癌细胞的增殖^[58]。

综上所述,CD8⁺T淋巴细胞膜胆固醇与胞内胆固醇含量之间的平衡或许是干预其抗癌免疫的潜在机制。上调膜胆固醇含量增加脂筏结构的数量,促进TCR信号的激活并增强其向胞内传导。同时,干扰胞内胆固醇量或者促进其向细胞膜转运,削弱内质网应激,随之抑制CD8⁺T表面免疫抑制分子的表达,从而增强CD8⁺T细胞的抗癌活性。然而,胆固醇与细胞增殖、分化等息息相关。膜上胆固醇量提高至哪个极点,或者胞内胆固醇抑制到某个阈值,才不会影响到细胞的增殖与活力?因此,精准调控胞膜与胞内的胆固醇含量,还有待深入的研究。

7 胆固醇代谢与其他免疫细胞

肿瘤微环境中胆固醇代谢作为一个重要代谢途径,与不同肿瘤浸润免疫细胞直接或间接作用,形成了复杂的串话,调控了肿瘤的发生发展。

中性粒细胞是TME中一类重要的免疫细胞,在许多实体肿瘤中观察到肿瘤相关中性粒细胞(tumor associated neutrophils, TANs)比例增加,TANs的许多促瘤活性与PMN-MDSCs相同^[59]。肿瘤来源的22-HC在TME中以趋化因子CXCR2依赖的方式招募TANs,有利于血管生成和免疫抑制进而促进肿瘤生长^[60]。此外,在胰腺神经内分泌肿瘤中,缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)通过CYP46A1诱导24-HC合成,也能促进更多抗炎中性粒细胞浸润和血管生成^[61]。

NK细胞是先天免疫系统的细胞毒性淋巴细胞,能够杀死病毒或者癌细胞。在肝癌与高脂饮食关系的研究中,发现胆固醇在NK细胞中的积累促进其活化并增强细胞毒性最终影响癌症的发病率和进展^[62]。LXR途径对多发性骨髓瘤细胞具有响应性,LXR的激活可以调节NKG2D配体MICA和MICB的表达以增强NK细胞的识别和杀伤^[63]。

调节性B细胞是免疫调节的关键组成部分,可抑制免

疫和炎症反应,其中IL-10被认为是其发挥抑制功能的主要原因。最近一项研究将胆固醇代谢与B细胞的抗炎程序联系起来,发现胆固醇代谢中间产物GGPP的合成需要特异性诱导IL-10的产生,从而减弱Th1反应和限制免疫反应^[64],表明胆固醇代谢是机体产生IL-10调节B细胞的关键代谢途径。

8 展望

肿瘤独特的代谢微环境影响TIICs的表型和功能,使其反应迟钝、促进免疫抑制。大量证据支持胆固醇代谢重编程与肿瘤免疫调控存在重要的关联。癌细胞严重依赖胆固醇,它们可以通过上调载脂蛋白及其受体从TME中夺取胆固醇^[65]。而微环境中免疫细胞的正常功能和活性维持,也需要足够的胆固醇作为支撑。因此,基于癌细胞或者免疫细胞中胆固醇代谢的靶向治疗极具潜力,而胆固醇及其代谢产物也可能作为评判癌症治疗效果和预后的标志^[6]。然而,胆固醇代谢在肿瘤微环境中是复杂的,胆固醇在免疫细胞中的作用也不是绝对的促癌或者抑癌,许多问题仍有待解决。例如:外源性胆固醇和内源性胆固醇功能可能不同:外源性胆固醇往往会干扰TIICs的膜信号传导,使其不能发挥正常的抗原呈递或细胞毒性功能,而胞内和膜上胆固醇缺乏将影响其正常定位和信号微结构域(如脂筏)的形成。胆固醇代谢与肿瘤免疫浸润细胞的调控在不同实体肿瘤中的效应又有什么区别?肿瘤组织往往表现胆固醇水平异常,TME中胆固醇的含量主要受TME中哪种细胞决定?胆固醇代谢与肿瘤免疫的关系因为肿瘤及免疫细胞的异质性变得复杂。因此,迫切地需要在癌症胆固醇代谢与免疫调控方向进行更多的机制研究,最终为癌症治疗提供新的思路。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- SCHADE D S, SHEY L, EATON R P. Cholesterol review: A metabolically important molecule. *Endocr Pract*, 2020, 26(12): 1514–1523.
- SEZGIN E, LEVENTAL I, MAYOR S, *et al*. The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(6): 361–374.
- KUZU O F, NOORY M A, ROBERTSON G P. The role of cholesterol in cancer. *Cancer Res*, 2016, 76(8): 2063–2070.
- DING X, ZHANG W, LI S, *et al*. The role of cholesterol metabolism in cancer. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(2): 219–227.
- AGUILAR-BALLESTER M, HERRERO-CERVERA A, VINUE A, *et al*. Impact of cholesterol metabolism in immune cell function and atherosclerosis. *Nutrients*, 2020, 12(7): doi: 10.3390/nu12072021[2021-09-19]. <https://doi.org/10.3390/nu12072021>.
- HUANG B, SONG B L, XU C. Cholesterol metabolism in cancer: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Metab*, 2020, 2(2): 132–141.
- SHARPE L J, BROWN A J. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). *J Biol Chem*, 2013, 288(26): 18707–18715.
- GOLDSTEIN J L, BROWN M S. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4): 431–438.
- TONTONOZ P. Transcriptional and posttranscriptional control of cholesterol homeostasis by liver X receptors. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011, 76: 129–137[2021-09-19]. <http://symposium.cshlp.org/content/76/129.long>. doi: 10.1101/sqb.2011.76.010702.
- CHANG T Y, CHANG C C, OHGAMI N, *et al*. Cholesterol sensing, trafficking, and esterification. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 129–157.
- LUO J, YANG H, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225–245.
- GONG X, QIAN H, SHAO W, *et al*. Complex structure of the fission yeast SREBP-SCAP binding domains reveals an oligomeric organization. *Cell Res*, 2016, 26(11): 1197–1211.
- LEE J Y, KINCH L N, BOREK D M, *et al*. Crystal structure of the human sterol transporter ABCG5/ABCG8. *Nature*, 2016, 533(7604): 561–564.
- ZHANG L, RAJBHANDARI P, PRIEST C, *et al*. Inhibition of cholesterol biosynthesis through RNF145-dependent ubiquitination of SCAP. *Elife*, 2017, 6: e28766[2021-09-19]. <https://elifesciences.org/articles/28766>. doi: 10.7554/eLife.28766.
- JIANG L Y, JIANG W, TIAN N, *et al*. Ring finger protein 145 (RNF145) is a ubiquitin ligase for sterol-induced degradation of HMG-CoA reductase. *J Biol Chem*, 2018, 293(11): 4047–4055.
- ZELCER N, SHARPE L J, LOREGGER A, *et al*. The E3 ubiquitin ligase MARCH6 degrades squalene monooxygenase and affects 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase and the cholesterol synthesis pathway. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(7): 1262–1270.
- ZHANG Y Y, FU Z Y, WEI J, *et al*. A LIMA1 variant promotes low plasma LDL cholesterol and decreases intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2018, 360(6393): 1087–1092.
- WIDENMAIER S B, SNYDER N A, NGUYEN T B, *et al*. NRF1 is an ER membrane sensor that is central to cholesterol homeostasis. *Cell*, 2017, 171(5): 1094–1109.e15[2021-09-19]. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.003>.
- SALLAM T, JONES M C, GILLILAND T, *et al*. Feedback modulation of cholesterol metabolism by the lipid-responsive non-coding RNA LeXis. *Nature*, 2016, 534(7605): 124–128.
- SALLAM T, JONES M, THOMAS B J, *et al*. Transcriptional region of macrophage cholesterol efflux and atherogenesis by a long noncoding

- RNA. *Nat Med*, 2018, 24(3): 304–312.
- [21] WANG Y J, BIAN Y, LUO J, *et al.* Cholesterol and fatty acids regulate cysteine ubiquitylation of ACAT2 through competitive oxidation. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(7): 808–819.
- [22] ELIA I, HAIGIS M C. Metabolites and the tumour microenvironment: From cellular mechanisms to systemic metabolism. *Nat Metab*, 2021, 3(1): 21–32.
- [23] COSTA A C, SANTOS J, GIL D C R, *et al.* Impact of immune cells on the hallmarks of cancer: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 168: 103541[2021-09-19]. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103541>.
- [24] GONZALEZ H, HAGERLING C, WERB Z. Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*, 2018, 32(19/20): 1267–1284.
- [25] HAO Y, LI D, XU Y, *et al.* Investigation of lipid metabolism dysregulation and the effects on immune microenvironments in pancreatic cancer using multiple omics data. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(Suppl 7): 195.
- [26] GABRILOVICH D I, NAGARAJ S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3): 162–174.
- [27] GABRILOVICH D I. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1): 3–8.
- [28] CLEMENTS V K, LONG T, LONG R, *et al.* Frontline science: High fat diet and leptin promote tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(3): 395–407.
- [29] HE S, MA L, BAEK A E, *et al.* Host CYP27A1 expression is essential for ovarian cancer progression. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(7): 659–675.
- [30] MA L, WANG L, NELSON A T, *et al.* 27-Hydroxycholesterol acts on myeloid immune cells to induce T cell dysfunction, promoting breast cancer progression. *Cancer Lett*, 2020, 493: 266–283.
- [31] STRAUSS L, MAHMOUD M, WEAVER J D, *et al.* Targeted deletion of PD-1 in myeloid cells induces antitumor immunity. *Sci Immunol*, 2020, 5(43): aay1863[2021-09-19]. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aay1863>.
- [32] KUMAR V, PATEL S, TCGANOV E, *et al.* The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*, 2016, 37(3): 208–220.
- [33] KEMP S B, CARPENTER E S, STEELE N G, *et al.* Apolipoprotein E promotes immune suppression in pancreatic cancer through NF-kappaB-mediated production of CXCL1. *Cancer Res*, 2021, 81(16): 4305–4318.
- [34] TAVAZOIE M F, POLLACK I, TANQUECO R, *et al.* LXR/ApoE activation restricts innate immune suppression in cancer. *Cell*, 2018, 172(4): 825–840.e18[2021-09-19]. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.026>.
- [35] DENG M, GUI X, KIM J, *et al.* LILRB4 signalling in leukaemia cells mediates T cell suppression and tumour infiltration. *Nature*, 2018, 562(7728): 605–609.
- [36] LONG K B, COLLIER A I, BEATTY G L. Macrophages: Key orchestrators of a tumor microenvironment defined by therapeutic resistance. *Mol Immunol*, 2019, 110: 3–12[2021-09-19]. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.12.003>.
- [37] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369–382.
- [38] ZAMANIAN-DARYOUSH M, LINDNER D, Tallant T C, *et al.* The cardioprotective protein apolipoprotein A1 promotes potent anti-tumorigenic effects. *J Biol Chem*, 2013, 288(29): 21237–21252.
- [39] SAG D, CEKIC C, WU R, *et al.* The cholesterol transporter ABCG1 links cholesterol homeostasis and tumour immunity. *Nat Commun*, 2015, 6: 6354[2021-09-19]. <https://doi.org/10.1038/ncomms7354>.
- [40] GOOSSENS P, RODRIGUEZ-VITA J, ETZERODT A, *et al.* Membrane cholesterol efflux drives tumor-associated macrophage reprogramming and tumor progression. *Cell Metab*, 2019, 29(6): 1376–1389.
- [41] NELSON E R, WARDELL S E, JASPER J S, *et al.* 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology. *Science*, 2013, 342(6162): 1094–1098.
- [42] SHI S Z, LEE E J, LIN Y J, *et al.* Recruitment of monocytes and epigenetic silencing of intratumoral CYP7B1 primarily contribute to the accumulation of 27-hydroxycholesterol in breast cancer. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(10): 2194–2208.
- [43] SON Y, KIM S M, LEE S A, *et al.* Oxysterols induce transition of monocytic cells to phenotypically mature dendritic cell-like cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(1): 161–168.
- [44] SON Y, CHOI J, KIM B, *et al.* Cyclosporin A inhibits differentiation and activation of monocytic cells induced by 27-hydroxycholesterol. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 358–367[2021-09-19]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.045>.
- [45] BONACINA F, COE D, WANG G, *et al.* Myeloid apolipoprotein E controls dendritic cell antigen presentation and T cell activation. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3083.
- [46] RAMAKRISHNAN R, TYURIN V A, VEGLIA F, *et al.* Oxidized lipids block antigen cross-presentation by dendritic cells in cancer. *J Immunol*, 2014, 192(6): 2920–2931.
- [47] VILLABLANCA E J, RACCOSTA L, ZHOU D, *et al.* Tumor-mediated liver X receptor-alpha activation inhibits CC chemokine receptor-7 expression on dendritic cells and dampens antitumor responses. *Nat Med*, 2010, 16(1): 98–105.
- [48] CEROI A, MASSON D, ROGGY A, *et al.* LXR agonist treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm restores cholesterol efflux and triggers apoptosis. *Blood*, 2016, 128(23): 2694–2707.
- [49] GRUENBACHER G, GANDER H, NUSSBAUMER O, *et al.* IL-2 costimulation enables statin-mediated activation of human NK cells, preferentially through a mechanism involving CD56⁺ dendritic cells. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9611–9620.
- [50] LUO C, WANG K, LIU D Q, *et al.* The functional roles of lipid rafts in T cell activation, immune diseases and HIV infection and prevention. *Cell Mol Immunol*, 2008, 5(1): 1–7.
- [51] YANG W, BAI Y, XIONG Y, *et al.* Potentiating the antitumour response of CD8⁺ T cells by modulating cholesterol metabolism. *Nature*, 2016, 531(7596): 651–655.

- [52] KIDANI Y, BENSINGER S J. Modulating cholesterol homeostasis to build a better T cell. *Cell Metab*, 2016, 23(6): 963–964.
- [53] HAO M, HOU S, LI W, *et al*. Combination of metabolic intervention and T cell therapy enhances solid tumor immunotherapy. *Sci Transl Med*, 2020, 12(571): eaaz6667[2021-09-19]. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz6667>.
- [54] KHALIL D N, SMITH E L, BRENTJENS R J, *et al*. The future of cancer treatment: Immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(5): 273–290.
- [55] ZHAO L, LI J, LIU Y, *et al*. Cholesterol esterification enzyme inhibition enhances antitumor effects of human chimeric antigen receptors modified T cells. *J Immunother*, 2018, 41(2): 45–52.
- [56] LEE I K, SONG H, KIM H, *et al*. ROR α regulates cholesterol metabolism of CD8⁺ T cells for anticancer immunity. *Cancers*, 2020, 12(7): 1733.
- [57] MA X, BI E, LU Y, *et al*. Cholesterol induces CD8⁺ T cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 143–156.
- [58] WANG Y, YOU S, SU S, *et al*. Cholesterol-lowering intervention decreases mTOR complex 2 signaling and enhances antitumor immunity. *Clin Cancer Res*, 2021, 28(2): 414–424.
- [59] MOSES K, BRANDAU S. Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. *Semin Immunol*, 2016, 28(2): 187–196.
- [60] RACCOSTA L, FONTANA R, MAGGIONI D, *et al*. The oxysterol-CXCR2 axis plays a key role in the recruitment of tumor-promoting neutrophils. *J Exp Med*, 2013, 210(9): 1711–1728.
- [61] SONCINI M, CORNA G, MORESCO M, *et al*. 24-Hydroxycholesterol participates in pancreatic neuroendocrine tumor development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(41): E6219–E6227[2021-09-19]. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613332113>.
- [62] QIN W H, YANG Z S, LI M, *et al*. High serum levels of cholesterol increase antitumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1713–1727.
- [63] BILOTTA M T, ABRUZZESE M P, MOLFETTA R, *et al*. Activation of liver X receptor up-regulates the expression of the NKG2D ligands MICA and MICB in multiple myeloma through different molecular mechanisms. *FASEB J*, 2019, 33(8): 9489–9504.
- [64] BIBBY J A, PURVIS H A, HAYDAY T, *et al*. Cholesterol metabolism drives regulatory B cell IL-10 through provision of geranylgeranyl pyrophosphate. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3412.
- [65] RISCAL R, SKULI N, SIMON M C. Even cancer cells watch their cholesterol! *Mol Cell*, 2019, 76(2): 220–231.

(2021 – 10 – 01收稿, 2022 – 02 – 18修回)

编辑 吕 熙