
研究揭示肿瘤内T细胞胆固醇缺陷的机制和功能重要性

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23385.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

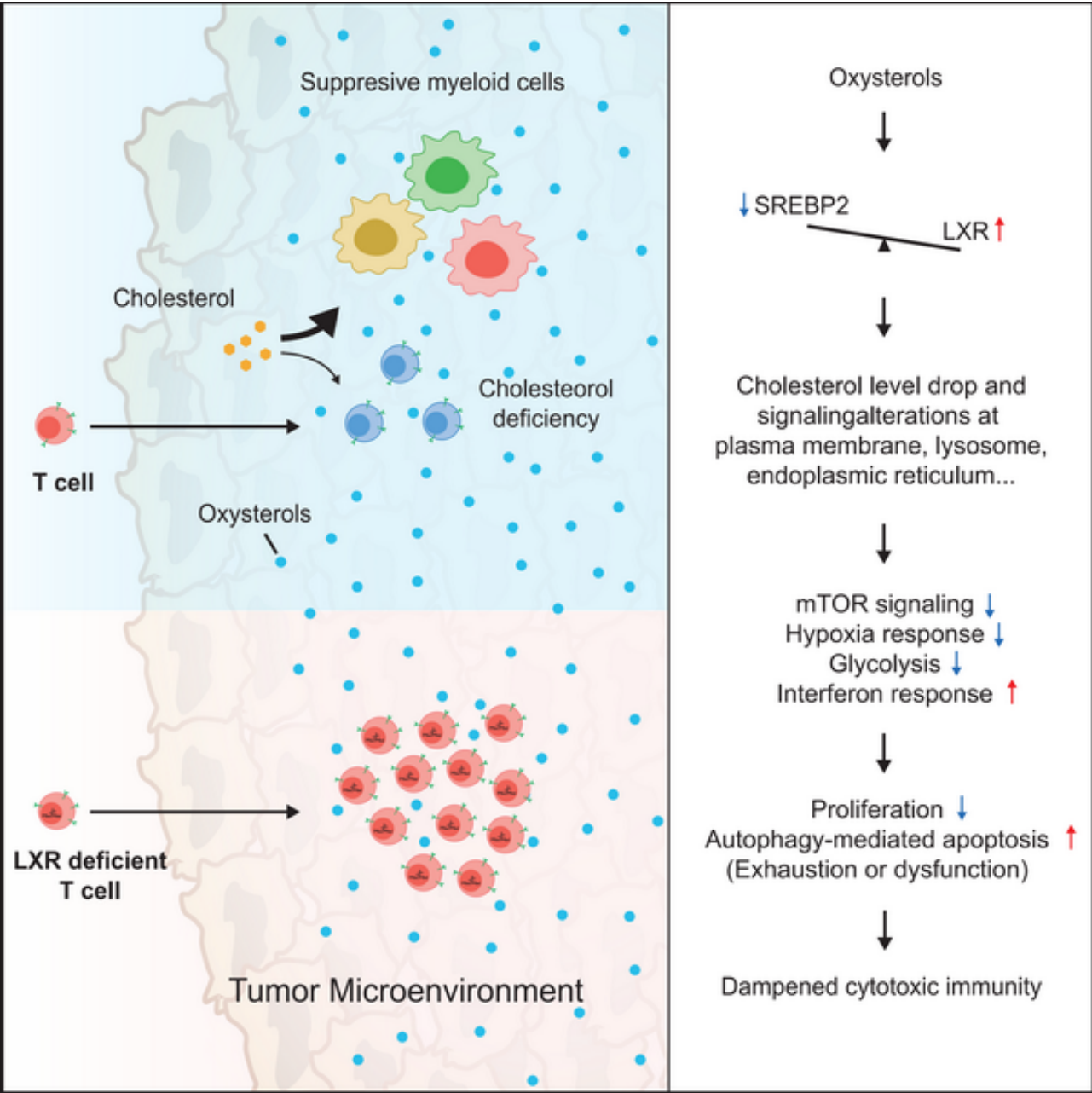
研究揭示肿瘤内T细胞胆固醇缺陷的机制和功能重要性。 5月23日，国际学术期刊Cancer Cell在线发表了国科大杭州高等研究院生命与健康学院/中国科学院分子细胞科学卓越创新中心许琛琦研究组和武汉大学生命科学学院宋保亮课题组合作完成的最新研究成果Exhaustion-associated cholesterol deficiency dampens the cytotoxic arm of antitumor immunity。该工作发现了肿瘤微环境通过胆固醇代谢引发T淋巴细胞失能的新机制。肿瘤微环境中富集的氧化型胆固醇可以引发肿瘤浸润T淋巴细胞发生胆固醇缺陷，从而导致其代谢和信号通路异常而引发T细胞失能。

肿瘤微环境中的各种免疫细胞可以显著影响肿瘤的发生与发展。肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)可以识别并杀伤肿瘤细胞，而髓系细胞，主要是肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和中性粒细胞，行使促进肿瘤并抑制免疫的功能。T淋巴细胞在进入肿瘤微环境后会发生耗竭和失能，从而降低清除肿瘤的能力。造成T细胞耗竭和失能的原因有很多，其中之一是慢性抗原刺激，另一种是肿瘤微环境引发的代谢变化。胆固醇是细胞膜结构的主要成分，所有的哺乳动物细胞都需要胆固醇。许琛琦团队在之前的研究中发现，通过调控T细胞的胆固醇代谢可以增强其抗肿瘤能力(Nature 2016)。但肿瘤微环境中各种免疫细胞的胆固醇代谢状态和对胆固醇代谢的依赖程度还不是很清楚。肿瘤浸润淋巴细胞有过高或过低的胆固醇水平以及失调的胆固醇代谢是否会影响肿瘤浸润淋巴细胞的功能尚不清楚。此外，临床测试的靶向胆固醇代谢的药物对免疫细胞是否有益或有害还需要仔细评估。解决这些基本问题可以为理解癌症和免疫提供重要信息，并可-能提出代谢干预的新策略。

该研究通过对肿瘤浸润细胞的胆固醇图谱分析，发现肿瘤微环境中的淋巴细胞存在胆固醇缺陷而免疫抑制型髓系细胞和肿瘤细胞胆固醇含量丰富。进一步研究发现低胆固醇水平会抑制T细胞增殖并引发细胞自噬介导的细胞凋亡，特别是对于细胞毒性T细胞。通过甾醇组学方法发现肿瘤微环境中富集氧化型胆固醇，氧化型胆固醇会抑制SREPB2通路激活LXR通路，从而引发T细胞胆固醇缺陷。这进一步导致代谢和信号通路异常而引发T细胞失能。该研究还在实体瘤CAR-T治疗中测试了胆固醇正常化策略，发现LXRb敲除可以改善CAR-T细胞的抗实体瘤能力。该研究系统性地研究了肿瘤微环境中T淋巴细胞的胆固醇代谢状态，为进一步通过靶向胆固醇代谢治疗肿瘤提供了理论基础。

国科大杭州高等研究院博士后闫成松，分子细胞卓越中心博士研究生郑霖、博士研究生姜书谭、博士研究生杨皓晨、博士后郭俊为该论文共同第一作者。国科大杭州高等研究院生命与健康学院/中国科学院分子细胞科学卓越创新中心许琛琦研究员和武汉大学生命科学学院宋保亮教授为本论文的通讯作者。该研究同时得到了中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉中心朱正江研究员合作与支持。项目经费支持来自中国科学院、国家自然科学基金委、科技部和教育部等。

研究工作得到分子细胞卓越中心细胞生物学技术平台、分子生物学技术平台和动物实验技术平台的支持。(来源：中国科学院分子细胞科学卓越创新中心)



相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.016>

作者：许琛琦等 来源：《癌细胞》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发