研究揭示胆固醇代谢调控巨噬细胞抗肿瘤新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26904.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！

4月19
日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心王红艳研究组联合上海大学、复旦大学和上海交通大学，在《免疫》（*Immunity*）上在线发表了题为*25-Hydroxycholesterol regulates lysosome AMP kinase activation and metabolic reprogramming to educate immunosuppressive macrophages*的研究论文
。该研究发现了抑炎巨噬细胞活
化的关键胆固醇代谢酶CH25H和代谢物25-HC
，为靶向巨噬细胞的肿瘤免疫治疗提供了代谢新靶点，并为胆固醇代谢重编程调控天然免疫提出了新见解。

巨噬细胞响应病原微生物感染，能够分泌促炎细胞因子和干扰素等清除病原，能够响应肿瘤微环境或细胞因子IL-4/IL-13
的刺激，表达抑炎细胞因子和精氨酸酶（Arg1
）以消耗微环境中的精氨酸，阻断T
细胞增殖和杀伤肿瘤的功能。胆固醇代谢物是细胞膜和细胞器膜的重要成分，可以调控细胞增殖、迁移和炎症等功能
，而胆固醇紊乱则与多种疾病相关。前期
，研究发现7-
脱氢胆固醇积累可
以促进一型干扰素产生，这与胆固醇
抑制干扰素的功能相反。胆固醇氧化生成25-羟基胆固醇（25-HC）；进而，
25-HC氧化产生7a,25-羟胆固醇。25-HC和7a,25-
羟胆固醇在自身免疫性疾病系统性红斑狼疮
（SLE）病人外周血中升高。7a,25-
羟胆固醇通过结合和激活巨噬细胞表面的G蛋白偶联受体EBI2,
抑制多种趋化因子和炎症因子的表达，减轻SLE发病
。然而，胆固醇代谢如何调控肿瘤相关
巨噬细胞（TAMs）的免疫抑制功能与分子机制尚不清楚。

该团队利用3种免疫抑制型巨噬细胞，即细胞因子IL-4和IL-13刺激的M2
型巨噬细胞、肝癌细胞系Hepa1-6
条件性培养基孵育的巨噬细胞、实
体肿瘤组织中分选的TAMs
，筛选胆固醇代谢酶的表达水平，发现胆固醇2

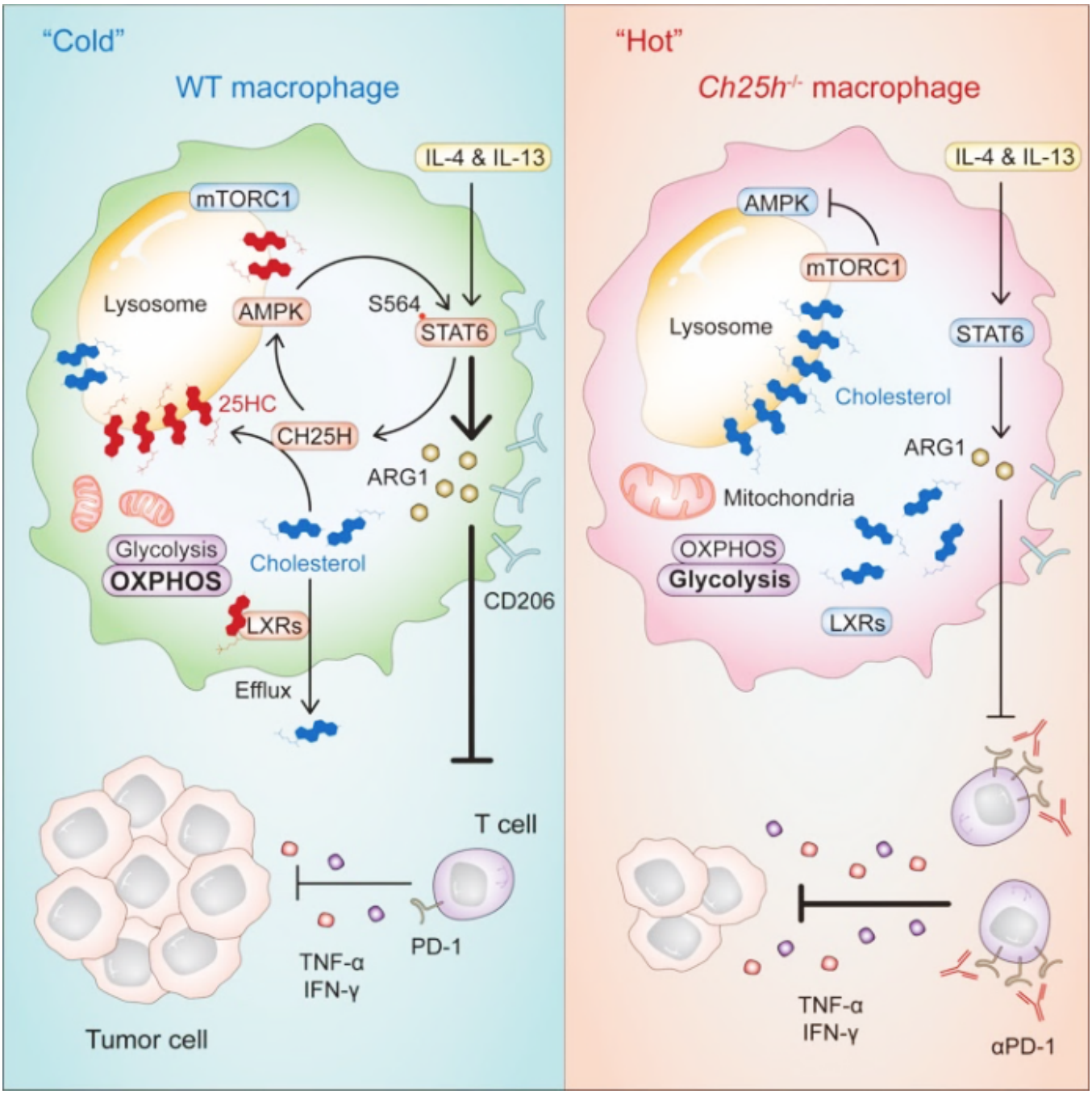
5-羟化酶（CH25H
）均被诱导高表达。既往研究已证实感染
促进CH25H高表达，将胆固醇氧化为25-HC
，以阻断病毒通过膜融合的方式
入侵宿主细胞。该研究发现M2型巨噬细胞、TAMs
以及肿瘤组织中氧化固醇25-HC的水平升高。scRNA-seq通过
分析已发表的数据发现，多种实体肿瘤组织中*MARCO*$^{+}$TAMs或*LYVE1*$^{+}$TAMs高表达
CH25H，且与肿瘤病人预后负相关。

进一步，研究发现，肿瘤微环境中的乳酸可诱导*Ch25h*以及细胞因子IL-4/IL-13
通过转录因子STAT6调控*Ch25h*转录。累积的25-HC
在巨噬细胞溶酶体
聚集，并与胆固醇竞争结合溶酶体定
位的信号蛋白GPR155，以抑制mTORC1活化。通过增强AMPKa
活化，使得转录因子STAT6第564位丝氨酸磷酸化以增强STAT6
的转录活性，促进巨噬细胞产生更多Arg1
和抑炎因子。在巨噬细胞中，敲除*Ch25h*可逆转TAM
的免疫抑制功能，阻断
多种皮下肿瘤的发展，并伴有肿瘤组织中增强
的T细胞浸润和活化及高表达免疫检查点PD-1。因此，anti-PD1单抗联用可以增强抗肿瘤效果。

综上所述，靶向胆固醇氧化酶CH25H
促进“冷肿瘤”向“热肿瘤”转变，并联合免疫检查点以提高肿瘤免疫的疗效。该团队提出了将氧化固醇和胆固醇定位在溶酶体以及二者相互制衡以调控巨噬细胞命运的概念，同时将胆固醇氧化酶CH25H和氧化固醇25-HC从感染领域拓展到肿瘤免疫治疗领域。

研究工作得到国家自然科学基金、中国科学院、科学技术部和上海市科学技术委员会的资助，并获得分子细胞卓越中心动物平台、细胞平台和分子平台的支持。

论文链接



胆固醇氧化酶CH25H调控TAM免疫抑制功能的模式图

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发