研究发现胆固醇酯化驱动肝癌免疫逃逸机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40772.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！

研究发现胆固醇酯化驱动肝癌免疫逃逸机制
。近日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心等团队，整合临床肝癌蛋白质组学与T细胞杀伤筛选，鉴定出胆固醇酯化酶SOAT1是驱动肝癌免疫逃逸及术后复发的关键代谢靶点。SOAT1通过维持肿瘤细胞的代谢韧性和氧化还原稳态，帮助肿瘤抵抗$CD8^+$ T细胞免疫攻击；靶向SOAT1可增强抗PD-1治疗和CAR-
T细胞治疗效果，为肝癌复发防治及免疫治疗增敏提供新的代谢干预策略。

肝细胞癌术后复发是临床治疗面临的难题。以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗革新了癌症治疗模式，但其在肝癌中的总体疗效欠佳。肿瘤细胞常通过重塑代谢网络逃逸免疫监视并抵抗治疗，这在肝癌中尤为突出；肥胖和高胆固醇血症等代谢紊乱是驱动肝癌进展和复发的重要因素。目前，哪些代谢通路驱动肝癌免疫逃逸及术后复发，缺乏系统认识。

研究团队收集接受肝移植的肝癌患者肿瘤样本，基于5年随访结果将其分为复发组与非复发组，开展蛋白质组学分析，寻找与复发相关的差异表达蛋白。研究进一步结合T细胞共培养杀伤筛选，锁定胆固醇酯化酶SOAT1为驱动肝癌免疫逃逸和复发的关键代谢因子。SOAT1是定位于内质网的胆固醇酯化酶，负责将游离胆固醇转化为胆固醇酯储存。临床分析显示，SOAT1高表达患者复发率更高、总体生存更差；在接受免疫治疗的肝癌患者中，SOAT1高表达者对ICI治疗响应更差。多重免疫荧光发现，SOAT1表达与胆固醇代谢及$CD11b^+$髓系细胞浸润呈正相关。

机制研究发现了SOAT1介导免疫逃逸的分子基础。基因敲除或药物抑制SOAT1，导致游离胆固醇在肿瘤细胞内质网累积，进而通过SCAP介导的滞留机制抑制SREBP1/2的加工与核转位，并抑制胆固醇和脂肪酸生物合成。这一代谢重编程带来了双重影响——不饱和脂肪酸及甘油磷脂合成下降，导致免疫抑制因子前列腺素E2减少
，缓解肿瘤对$CD8^+$
T细胞的免疫抑制；胆固醇来源的抗氧化代谢中间产物减少，使肿瘤细胞在IFN-
γ等免
疫攻击下难以
维持氧化还原稳态，且脂质
活性氧大量积累，提高了肿瘤细胞对$CD8^+$
T胞杀伤的敏感性。简言之，SOAT1介导的胆固醇酯化是脂质储存过程，也是肿瘤维持代谢韧性和氧化还原韧性、抵御免疫攻击的重要机制。

研究进一步在多种临床前模型中验证了靶向SOAT1的治疗潜力。在免疫健全小鼠中，敲除肿瘤细胞Soat1或使用SOAT1抑制剂阿伐麦

布，均可增强肿瘤对$CD8^+$
T细胞免疫监视的敏感性，并提高PD-1抗体治疗疗效。在人类肝癌的动物模型中，SOAT1缺失同样增强了GPC3特异性CAR-
T细胞的杀伤效果。单细胞转录组测序显示，SOAT1缺失能够重塑肿瘤免疫微环境，并促进$CD8^+$
T细胞浸润。

这一策略在两类临床治疗难点场景中展现出应用潜力。在肥胖相关肝癌模型中，SOAT1抑制联合PD-1抗体治疗取得了疗效；在模拟肝移植后免疫抑制状态的小鼠模型中，SOAT1抑制同样能够有效抑制肿瘤进展。同时，团队构建他克莫司耐受型CAR-
T细胞证实，即使在免疫抑制环境下，SOAT1缺失仍可增强CAR-T的抗肿瘤效果。

该团队从临床样本出发，结合蛋白质组学分析、功能筛选及机制研究，鉴定出SOAT1为肝癌免疫逃逸和术后复发的关键代谢靶点，建立了“胆固醇酯化—代谢与氧化还原韧性—免疫逃逸”信号轴，揭示了胆固醇酯化帮助肿瘤逃逸$CD8^+$
T细胞攻击的关键机制，为理解肿瘤代谢与免疫调控的交叉机制提供了新的理论依据。同时，靶向SOAT1有望成为克服肝癌免疫治疗耐药、降低术后复发风险的有效策略，尤其对肥胖相关肝癌和肝移植后患者具有临床转化潜力。

相关研究成果在线发表在《免疫》（*Immunity*
）上。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项等的支持。

论文链接

靶向SOAT1破坏肿瘤细胞的代谢与氧化还原韧性，增强肝癌对T细胞杀伤的敏感性

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