

胆固醇在肿瘤及免疫细胞中的研究进展

潘吕源¹, 唐喆^{1,2*}

¹浙江大学医学院附属第四医院普外科, 浙江 义乌

²浙江大学医学院附属第二医院外科, 浙江 杭州

收稿日期: 2024年4月15日; 录用日期: 2024年5月11日; 发布日期: 2024年5月15日

摘要

胆固醇是细胞内重要的脂质, 是细胞必不可少的膜结构的成分。细胞内的胆固醇通过摄取与细胞内合成来产生。胆固醇在癌症发展过程中所起的作用以及针对胆固醇的治疗一直是人们关注的焦点。胆固醇具有影响肿瘤微环境中肿瘤细胞及免疫细胞的功能。本文对胆固醇如何影响肿瘤微环境中肿瘤细胞及免疫细胞进行总结, 并展望了通过干扰细胞胆固醇代谢的肿瘤免疫疗法。

关键词

胆固醇代谢, 肿瘤微环境, 肿瘤细胞, 免疫细胞

Research Progress of Cholesterol in Tumor and Immune Cells

Lvyuan Pan¹, Zhe Tang^{1,2*}

¹Department of General Surgery, The Fourth Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Yiwu Zhejiang

²Department of Surgery, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: Apr. 15th, 2024; accepted: May 11th, 2024; published: May 15th, 2024

Abstract

Cholesterol is an important lipid in the cell and is an essential component of the membrane structure of the cell. Intracellular cholesterol is produced through uptake and intracellular synthesis. The role that cholesterol plays in the development of cancer and the treatments that target cho-

*通讯作者。

文章引用: 潘吕源, 唐喆. 胆固醇在肿瘤及免疫细胞中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 852-858.
DOI: 10.12677/acm.2024.1451499

lesterol have been the focus of much attention. Cholesterol can affect the function of tumor cells and immune cells in the tumor microenvironment. This article summarizes how cholesterol affects tumor cells and immune cells in the tumor microenvironment, and looks forward to tumor immunotherapy by interfering with cellular cholesterol metabolism.

Keywords

Cholesterol Metabolism, Tumor Microenvironment, Tumor Cells, Immune Cells

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

癌细胞中的胆固醇水平往往较高,但目前对这意味着什么存在不同的看法[1] [2],因为受到肿瘤微环境(TME)的影响。TME 是一个由各种复杂结构组成的集合体[3]。TME 的主要结构基质细胞及细胞外基质(ECM)等与其中的癌细胞存在密切的相互作用,例如血管生成细胞(AVC)可以诱导肿瘤血管生成,而癌症相关成纤维细胞(CAF)可以刺激癌细胞增殖等[4] [5] [6]。现在越来越多的学者持有的观点认为,正因为存在于 TME 中,癌细胞受到复杂因素的调控。详细来说, TME 通常由几部分组成,包括间质细胞、免疫细胞、ECM 和其他分泌分子;除此之外还有血液和淋巴管网络[3]。它们相互缠绕在一起,相互交流的同时,也与其中的癌细胞相互交流。TME 中的所有细胞互相作用,引起慢性炎症和免疫抑制,同时促进肿瘤内的血管生成。因此 TME 能够削弱宿主对癌细胞的免疫监视,降低根除癌细胞的可能性,维持一个适宜癌细胞生长的环境。

从 TME 研究领域的早期开始, TME 中靶向促癌细胞的治疗被认为具有相当大的前景[7]。被选中进行后续研究的正常细胞通常被认为具有遗传稳定性,因此比基因组不稳定的癌细胞更容易被靶向。还有一种观点认为,针对 TME 中细胞(如血管)的治疗可能是一种“一刀切”的方法,即可以应用于任何癌症,而且不管癌症发生在哪个器官。

随着对 TME 的研究逐渐深入,可用于癌症靶向治疗的潜在生物分子和机制途径也在增加。其中对胆固醇如何影响肿瘤细胞或免疫细胞免疫功能机制的研究还处于起步阶段,到临床应用依然存在很多技术难题,但是不可否认其潜力非常巨大。

2. 细胞内胆固醇稳态

真核细胞的正常生长需要胆固醇来提供营养、组成结构、维持代谢等。肝脏是体内合成胆固醇的重要器官。大量胆固醇在肝脏被合成后进入血液,在血液中主要以与低密度脂蛋白(LDL)结合的形态存在[8]。身体不同部位的细胞通过内吞作用摄取血液中结合状态的胆固醇,在胞内将其重新水解为游离的胆固醇分子。在需要时,细胞内胆固醇被转运至细胞膜及细胞器,供细胞进行复杂的生物功能。除了通过内吞作用摄取 LDL 来源的胆固醇,细胞也能够自我合成胆固醇[8]。细胞内胆固醇的生物合成途径是高度保守的。在线粒体中,由三羧酸(TCA)循环产生的柠檬酸转化为乙酰辅酶 A (acetyl-CoA),开始胆固醇合成。在内质网中,乙酰辅酶 A 通过甲羟戊酸途径的一连串酶促反应转化为羊毛甾醇。这一系列反应是由 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)催化的限速步骤调控的,该酶将 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)转化为甲羟戊酸盐。甲羟戊酸的下游产物包括胆固醇、泛醌、醇和类异戊二烯类香叶基焦磷

酸酯(GGPP)和法尼基焦磷酸酯(FPP), 它们与几种小的 GTP 结合蛋白如 Ras 和 Rho 结合。细胞膜内的胆固醇具有帮助细胞膜保持流动性、作为信号的起始点、粘附细胞外基质等功能[9]。除了作为细胞膜的一部分, 调节膜蛋白是胆固醇的另一重要的功能。胆固醇参与多种膜运输和跨膜信号传导过程, 如 G 蛋白偶联受体信号传导[10]。

细胞内胆固醇稳态受到多种因素的调控。细胞内蛋白质相关的网络能够监视并控制整个胆固醇代谢过程, 包括胆固醇的摄取、合成、输出、代谢和酯化[10]。甾醇调节元件结合蛋白转录因子 2 (SREBF2) 和肝 X 受体(LXR)负责监控细胞内质网胆固醇水平的变化并及时做出调节反应, 以维持细胞内胆固醇稳态[10]。胞内质网胆固醇水平偏低, SREBF2 会从内质网转位入细胞核。随后, 包括 HMGCR 调控途径在内的细胞的胆固醇合成途径被激活, 通过 LDL 受体(LDLR)等受体被细胞摄入的胆固醇增加[10]。相反, 若细胞内胆固醇水平升高, 胆固醇的合成途径会被抑制。同时胆固醇的氧化衍生物会激活 LXR 受体, 胆固醇的输出会增加[11]。通过蛋白质网络对胆固醇稳态进行自我调控, 使得细胞内胆固醇的水平维持着动态平衡。

3. 胆固醇对肿瘤细胞的影响

癌细胞在体内处于不断分裂与增殖的状态。癌细胞的快速增殖需要胆固醇及其代谢产物提供原料与营养。例如, 乳腺癌患者病灶处富集的胆固醇衍生肿瘤代谢物 6-氧代胆固醇-3 β , 5 α -二醇, 能够结合糖皮质激素受体, 随后促进乳腺癌进展[12]。胆固醇合成代谢增加在很大程度上促进了癌症的进展, 包括细胞增殖、迁移和侵袭[9]。胆固醇生物合成增加是许多癌症的标志。在胶质母细胞瘤所处的 TME 中, SREBP2 表达普遍上调, 其下游信号更易被激活, 随后胆固醇合成途径也被激活, 最终导致肿瘤发生进展[13]。而在三阴性乳腺癌中, 转录因子 ROR γ 同样能激活胆固醇生物合成程序, 保证肿瘤细胞的正常增殖[14]。除此之外, 已有研究证明, 在增殖的癌细胞中 HMGCR 和 LDLR 活性会增加, 导致细胞内胆固醇水平的增加[9]。总的来说, 肿瘤细胞中胆固醇摄取增加、合成上调, 可导致肿瘤细胞的活性以及对肿瘤微环境的适应能力增强, 从而保证肿瘤细胞能够进行正常的发生发展[15]。这些研究结果表明, 癌细胞内足量的胆固醇供应是癌症进展的重要因素, 胆固醇在癌细胞的增殖过程中起到关键的作用。

就目前的研究现状而言, 虽然细胞内胆固醇水平与肿瘤细胞的关系较为明确, 但是血液胆固醇水平与癌症发生及预后的关系是存在争议的。有部分研究表明, 他汀类药物的使用能够降低部分肿瘤的发病率[16] [17] [18], 但是也有流行病学研究表明, 血液胆固醇水平并不会影响和癌症的发生[19]。更有研究表明, 较低的血液胆固醇水平反而容易导致癌症, 他汀类药物可能存在致癌特性[20]。例如在一项对 388 名前列腺癌患者和 1552 名对照者的回顾性研究中, Chang 等人发现, 随着他汀类药物累积剂量的增加, 癌症风险增加[21]; 而 Hoffman 等人发现, 在 83 名膀胱癌患者中, 53% 服用他汀类药物的患者肿瘤变得更具侵袭性, 而未服用他汀类药物的患者只有 18% [22]。要么他汀类药物本身具有致癌性, 要么他汀类药物治疗导致的低胆固醇可能会削弱人体对癌症的防御能力, 要么未知因素可能致癌, 同时降低胆固醇。目前尚不清楚其中具体的机制。在综合大部分流行病学研究结果后, 血液胆固醇水平与一些肿瘤之间的关系已经达成一定的共识, 尽管相关关系仍受性别差异与人种差异等的影响[23]。这提示我们通过靶向肿瘤细胞的胆固醇代谢途径来抑制肿瘤的进展虽然可行, 但并不能期望通过盲目降低血液胆固醇水平来同样达到抑制效果。因为肿瘤细胞所处的 TME 组成复杂, 血液胆固醇水平对 TME 中的所有细胞都会产生影响。

4. 胆固醇对 CD8⁺T 细胞的影响

作为免疫细胞的一员, CD8⁺T 细胞有助于机体内稳态的维持。CD8⁺T 细胞表面表达 CD8 共受体, 可

以通过 T 细胞受体(TCR)识别抗原肽而被激活, 进而增殖与分化形成效应 CD8⁺T 细胞。这些分化而成的细胞能够分泌内含穿孔素和颗粒酶的溶菌颗粒, 或表达介导死亡受体的配体, 从而杀伤靶细胞, 以维持内环境的稳态。对于肿瘤免疫治疗来说, CD8⁺T 细胞是最关键的细胞之一。因为 CD8⁺T 细胞在识别肿瘤细胞特异的抗原后, 其分泌物能直接杀伤肿瘤细胞。不仅如此, CD8⁺T 细胞还可以阻碍肿瘤组织的血管生成, 间接抑制肿瘤的进展[24]。在病原体被清除后, 少数 T 细胞持续存在并分化为长寿命的记忆性 CD8⁺T 细胞[25]。长寿命的记忆 CD8⁺T 细胞群提供对病原体再次入侵的保护。

胆固醇在 T 细胞活化中的作用是存在争议的。虽然体内的 T 细胞可以攻击肿瘤, 但由于其通常处于肿瘤微环境中, 复杂的肿瘤微环境往往能够改变 T 细胞的杀伤能力。德克萨斯州休斯顿卫理公会癌症中心的研究人员报告称, 肿瘤微环境中的胆固醇能够通过调节细胞内质网(ER)应激途径, 在诱导 T 细胞衰竭中发挥积极作用。抑制特异性内质网应激或降低 CD8⁺T 细胞中的胆固醇水平可恢复其对肿瘤的免疫作用, 这是一条崭新的通过改善 T 细胞功能来提高免疫治疗效果的途径[26]。此外, Swamy 等人的研究表明, 胆固醇可以通过与 TCR β 跨膜区结合抑制 TCR 信号传导来抑制 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤功能[27]。抗原的持续刺激和肿瘤微环境的抑制效果, 使得浸润肿瘤的 CD8⁺T 细胞效应功能逐渐丧失[28]。CD8⁺T 细胞的功能失调状态被称为衰竭。研究发现胆固醇在肿瘤微环境中富集后, 会诱导 CD8⁺T 细胞衰竭和 CD8⁺T 细胞检查点表达[26]。这些高表达的 CD8⁺T 细胞检查点包括 PD-1、2B4、CTLA-4、TIM-3 和 LAG-3 等抑制性受体[28]。研究发现, 抑制肿瘤细胞胆固醇的代谢可以减少免疫检查点的表达, 这避免了 CD8⁺T 细胞的衰竭。同时近年来, 靶向 CD8⁺T 细胞的 PD-1 抗体在众多癌症中陆续使用, 使癌症患者获得更好的预后。

但是也有观点认为, 足量的胆固醇是效应 T 细胞在抗原刺激下进行正常增殖与生长所必须的[29]。Yang 等人的研究表明, CD8⁺T 细胞的质膜胆固醇水平升高, 可以增强 T 细胞受体的信号传导能力, 促进免疫突触的形成, 提高 T 细胞的抗肿瘤能力[30]。结合 T 细胞相关的胆固醇方向的研究, 找到一个合适的胆固醇水平以平衡 T 细胞衰竭与增殖, 从而最大限度地提升 T 细胞的免疫能力, 或许是未来的一个研究方向。

5. 胆固醇对 NK 细胞的影响

自然杀伤细胞(NK cell)是一种 T 细胞受体阴性的大颗粒淋巴细胞, 其表型特征为 CD3 阴性、CD16 阳性和 Leu19 阳性。NK 细胞是具有直接杀伤功能的天然免疫效应细胞。NK 细胞对肿瘤和病毒感染的细胞具有自发的细胞毒性, 不依赖于主要的组织相容性限制或对这些靶点的事先致敏[31]。NK 细胞表面存在多种受体, 可通过持续的活化或抑制来对体内的肿瘤细胞进行监视与杀伤。NK 细胞与 T 细胞在细胞来源上并不相同, 它们识别病变细胞的途径也不相同, 杀伤肿瘤细胞的机制更不相同, 使得两者的免疫作用存在一定的互补效应。因此, NK 细胞同 T 细胞一样, 具有广阔的临床应用前景。

目前已有研究发现, 高血清胆固醇环境下 NK 细胞对肿瘤生长的具有明显的抑制作用[32]。该研究发现, 相比于血清胆固醇低的小鼠, 血清胆固醇高的小鼠肿瘤组织内 NK 细胞上调显著; 且清除了 NK 细胞后, 高血清胆固醇环境对肿瘤生长的抑制作用消失。这表明在高血清胆固醇的环境中, NK 细胞的大量增殖对肿瘤的抑制作用最为显著。随着更深入的探索, 研究人员发现高血清胆固醇环境还能增强 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤效应。因为 NK 细胞内胆固醇的蓄积增加了其细胞表面的脂筏数量, 导致 NK 细胞激活性受体在脂筏定位增多, 提高了 NK 细胞接收激活信号的能力, 最终提升其杀伤效应。

6. 胆固醇对巨噬细胞的影响

巨噬细胞在体内可以调节针对病原体的免疫反应, 维持内环境的稳定。体内复杂的代谢网络调控巨

噬细胞的分化、极化、动员及其抗肿瘤反应。巨噬细胞可以通过吞噬包括肿瘤细胞在内的异物以维持自身的营养, 同时避免这些异物对内环境造成损害。但是复杂的 TME 拥有重编程巨噬细胞功能的能力, 导致巨噬细胞介导的炎症被削弱, 肿瘤杀伤功能被抑制[33]。

巨噬细胞受体内各种细胞因子的刺激, 经历代谢途径的转换, 最终分化为炎症(M1)亚型或调节性(M2)亚型, 分别对应免疫功能较强或较弱的巨噬细胞[33]。虽然 M1 和 M2 亚型并不足以完全概括所有肿瘤相关巨噬细胞(TAM), 但通常来说, TAM 普遍具有与 M2 类似的特性, 能够诱导免疫抑制来避免其对肿瘤生长的阻碍[33]。然而, 这些影响巨噬细胞分化的代谢途径目前尚不完全清楚。

现在大量的临床和实验证据表明, 肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤进展、侵袭和转移密切相关[34]。在绝大多数已发表的研究中, TAM 数量的增加与预后不良相关, 但在某些情况下, 特定的 TAM 亚群与良好的预后相关[35]。事实上, 巨噬细胞已被证明具有内在的杀瘤活性, 并促进细胞毒性淋巴细胞的激活[36], 但它们在 TME 内会迅速分化为接近 M2 的表型, 起到支持免疫抑制和为肿瘤生长提供营养的作用[37]。

具有肿瘤杀伤能力的巨噬细胞, 在多项研究中被认为不会因体内的胆固醇环境变化而影响到功能。但也有研究表明, 卵巢癌细胞可以通过产生透明质酸来促进巨噬细胞的膜胆固醇外排和脂筏的耗竭, 从而使巨噬细胞向肿瘤促进表型 M2 转变[38]。这表明通过增加胆固醇的摄取, 来弥补巨噬细胞内胆固醇的输出, 以恢复巨噬细胞的肿瘤抑制表型是可预测的研究方向。

总的来说, 抑制巨噬细胞向 TAM 表型分化, 或者促进 TAM 向 M1 型分化是增强巨噬细胞抗肿瘤作用的最主要两个方向。根据现有的研究发现, 胆固醇会是将来该领域的研究要点。

7. 展望与总结

对各种肿瘤中胆固醇代谢途径和其治疗潜力的探索一直以来受到很大的关注。现有的大量研究充分说明胆固醇代谢在肿瘤进展中起着至关重要的作用。TME 中胆固醇代谢受复杂的因素调控, 肿瘤相关的胆固醇代谢物可以将 TME 调整为更加适宜肿瘤进展的环境。TME 中的肿瘤细胞和免疫细胞都被发现存在胆固醇治疗的相关靶点。然而, 目前依然有许多问题需要去解决。比如需要明确胆固醇代谢紊乱和肿瘤发生的相关关系。是胆固醇代谢紊乱导致肿瘤的发生? 肿瘤发生后胆固醇代谢被影响? 或者明确胆固醇代谢产物通常优先帮助癌细胞增殖而损害免疫细胞效应的原因。胆固醇稳态由复杂的反馈回路调节, 受限于 TME 的复杂性及肿瘤的多样性, 目前的研究并未完全探明其在肿瘤中的机制。由于胆固醇代谢网络的复杂性, 单一某胆固醇代谢通路被抑制后极易出现其余途径的代偿, 导致对癌症的治疗作用很小。但是并不排除存在通过调节特定的胆固醇代谢途径能够同时起到抑制肿瘤进展和提高免疫细胞的抗肿瘤功能。联合调节 TME 中胆固醇代谢途径和其他信号通路可能是更容易实现且有效的癌症治疗方法。越来越多的研究表明, 胆固醇代谢相关因子与 TME 分子之间的串扰在肿瘤生长中起着至关重要的作用。开发调节 TME 和胆固醇水平的抗肿瘤抑制剂的策略是一个有吸引力的研究课题。胆固醇代谢与肿瘤免疫会是未来抗癌研究的重要方向。

参考文献

- [1] Smith, B. and Land, H. (2012) Anticancer Activity of the Cholesterol Exporter ABCA1 Gene. *Cell Reports*, **2**, 580-590. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.08.011>
- [2] Krycer, J.R. and Brown, A.J. (2013) Cholesterol Accumulation in Prostate Cancer: A Classic Observation from a Modern Perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1835**, 219-229. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.01.002>
- [3] Bejarano, L., Jordao, M.J.C. and Joyce, J.A. (2021) Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discovery*, **11**, 933-959. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1808>
- [4] Butler, J.M., Kobayashi, H. and Rafii, S. (2010) Instructive Role of the Vascular Niche in Promoting Tumour Growth

- and Tissue Repair by Angiocrine Factors. *Nature Reviews Cancer*, **10**, 138-146. <https://doi.org/10.1038/nrc2791>
- [5] Cirri, P. and Chiarugi, P. (2012) Cancer-Associated-Fibroblasts and Tumour Cells: A Diabolic Liaison Driving Cancer Progression. *Cancer and Metastasis Reviews*, **31**, 195-208. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9340-x>
- [6] Hanahan, D. and Coussens, L.M. (2012) Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, **21**, 309-322. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022>
- [7] Joyce, J.A. (2005) Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, **7**, 513-520. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.05.024>
- [8] Goldstein, J.L. and Brown, M.S. (2009) The LDL Receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **29**, 431-438. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179564>
- [9] Chimento, A., Casaburi, I., Avena, P., et al. (2018) Cholesterol and Its Metabolites in Tumor Growth: Therapeutic Potential of Statins in Cancer Treatment. *s in Endocrinology*, **9**, Article 807. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00807>
- [10] Ikonen, E. (2008) Cellular Cholesterol Trafficking and Compartmentalization. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **9**, 125-138. <https://doi.org/10.1038/nrm2336>
- [11] Wang, Y., Rogers, P.M., Su, C., et al. (2008) Regulation of Cholesterologenesis by the Oxysterol Receptor, LXR α . *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 26332-26339. <https://doi.org/10.1074/jbc.M804808200>
- [12] Voisin, M., De Medina, P., Mallinger, A., et al. (2017) Identification of a Tumor-Promoter Cholesterol Metabolite in Human Breast Cancers Acting through the Glucocorticoid Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E9346-E9355. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707965114>
- [13] Lewis, C.A., Brault, C., Peck, B., et al. (2015) SREBP Maintains Lipid Biosynthesis and Viability of Cancer Cells Under Lipid- and Oxygen-Deprived Conditions and Defines a Gene Signature Associated with Poor Survival in Glioblastoma Multiforme. *Oncogene*, **34**, 5128-5140. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.439>
- [14] Cai, D., Wang, J., Gao, B., et al. (2019) ROR γ Is a Targetable Master Regulator of Cholesterol Biosynthesis in a Cancer Subtype. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4621. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12529-3>
- [15] Yoshioka, Y., Sasaki, J., Yamamoto, M., et al. (2000) Quantitation by ¹H-NMR of Dolichol, Cholesterol and Choline-Containing Lipids in Extracts of Normal and Pathological Thyroid Tissue. *NMR in Biomedicine*, **13**, 377-383. [https://doi.org/10.1002/1099-1492\(200011\)13:7<377::AID-NBM658>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1099-1492(200011)13:7<377::AID-NBM658>3.0.CO;2-E)
- [16] Jacobs, E.J., Newton, C.C., Thun, M.J., et al. (2011) Long-Term Use of Cholesterol-Lowering Drugs and Cancer Incidence in a Large United States Cohort. *Cancer Research*, **71**, 1763-1771. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2953>
- [17] Cardwell, C.R., Hicks, B.M., Hughes, C., et al. (2014) Statin Use after Colorectal Cancer Diagnosis and Survival: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3177-3183. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4569>
- [18] Murtola, T.J., Visvanathan, K., Artama, M., et al. (2014) Statin Use and Breast Cancer Survival: A Nationwide Cohort Study from Finland. *PLOS ONE*, **9**, e110231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110231>
- [19] Ravnskov, U., Rosch, P.J. and McCully, K.S. (2015) Statins Do Not Protect Against Cancer: Quite the Opposite. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 810-811. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9564>
- [20] Ravnskov, U., McCully, K.S. and Rosch, P.J. (2012) The Statin-Low Cholesterol-Cancer Conundrum. *QJM: An International Journal of Medicine*, **105**, 383-388. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr243>
- [21] Chang, C.C., Ho, S.C., Chiu, H.F., et al. (2011) Statins Increase the Risk of Prostate Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *Prostate*, **71**, 1818-1824. <https://doi.org/10.1002/pros.21401>
- [22] Paul, H., Thierry, R., Claude, S., et al. (2006) Use of Statins and Outcome of BCG Treatment for Bladder Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 2706-2707. <https://doi.org/10.1056/NEJMc062714>
- [23] Yang, Z., Qin, W., Chen, Y., et al. (2018) Cholesterol Inhibits Hepatocellular Carcinoma Invasion and Metastasis by Promoting CD44 Localization in Lipid Rafts. *Cancer Letters*, **429**, 66-77. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.04.038>
- [24] Zitvogel, L., Tesniere, A. and Kroemer, G. (2006) Cancer Despite Immunosurveillance: Immunoselection and Immunosubversion. *Nature Reviews Immunology*, **6**, 715-727. <https://doi.org/10.1038/nri1936>
- [25] Kaech, S.M. and Cui, W. (2012) Transcriptional Control of Effector and Memory CD8⁺ T Cell Differentiation. *Nature Reviews Immunology*, **12**, 749-761. <https://doi.org/10.1038/nri3307>
- [26] Ma, X., Bi, E., Lu, Y., et al. (2019) Cholesterol Induces CD8⁺ T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment. *Cell Metabolism*, **30**, 143-156.E5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.04.002>
- [27] Swamy, M., Beck-Garcia, K., Beck-Garcia, E., et al. (2016) A Cholesterol-Based Allosteric Model of T Cell Receptor Phosphorylation. *Immunity*, **44**, 1091-1101. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.011>
- [28] Wherry, E.J. (2011) T Cell Exhaustion. *Nature Immunology*, **12**, 492-499. <https://doi.org/10.1038/ni.2035>

-
- [29] Wang, F., Beck-Garcia, K., Zorzin, C., *et al.* (2016) Inhibition of T Cell Receptor Signaling by Cholesterol Sulfate, a Naturally Occurring Derivative of Membrane Cholesterol. *Nature Immunology*, **17**, 844-850. <https://doi.org/10.1038/ni.3462>
- [30] Yang, W., Bai, Y., Xiong, Y., *et al.* (2016) Potentiating the Antitumour Response of CD8⁺ T Cells by Modulating Cholesterol Metabolism. *Nature*, **531**, 651-655. <https://doi.org/10.1038/nature17412>
- [31] Yasumasu, T., Takahara, K., Sadayasu, T., *et al.* (2003) Effect of Plasma Lipoproteins on Natural Killer Cell. *Journal of Gerontology*, **58**, M561-M565. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.6.M561>
- [32] Qin, W.H., Yang, Z.S., Li, M., *et al.* (2020) High Serum Levels of Cholesterol Increase Antitumor Functions of Nature Killer Cells and Reduce Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology*, **158**, 1713-1727. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.028>
- [33] Mehla, K. and Singh, P.K. (2019) Metabolic Regulation of Macrophage Polarization in Cancer. *Trends in Cancer*, **5**, 822-834. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.10.007>
- [34] Noy, R. and Pollard, J.W. (2014) Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy. *Immunity*, **41**, 49-61. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>
- [35] De Vos Van Steenwijk, P.J., Ramwadhoebe, T.H., Goedemans, R., *et al.* (2013) Tumor-Infiltrating CD14-Positive Myeloid Cells and CD8-Positive T-Cells Prolong Survival in Patients with Cervical Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **133**, 2884-2894. <https://doi.org/10.1002/ijc.28309>
- [36] Hagemann, T., Lawrence, T., Mcneish, I., *et al.* (2008) "Re-Educating" Tumor-Associated Macrophages by Targeting NF- κ B. *Journal of Experimental Medicine*, **205**, 1261-1268. <https://doi.org/10.1084/jem.20080108>
- [37] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., *et al.* (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [38] Goossens, P., Rodriguez-Vita, J., Etzerodt, A., *et al.* (2019) Membrane Cholesterol Efflux Drives Tumor-Associated Macrophage Reprogramming and Tumor Progression. *Cell Metabolism*, **29**, 1376-1389.E4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.02.016>