

上海生命科学院科研人员发现调节胆固醇可增强抗肿瘤反应

Scientist from Shanghai Institutes for Biological Sciences Found Modulating Cholesterol Metabolism Can Potentiate the Antitumor Response

国际顶尖学术期刊《自然》Nature 于 3 月 31 日发表了中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所分子生物学国家重点实验室/国家蛋白质科学中心（上海）许琛琦研究组和分子生物学国家重点实验室李伯良研究组的合作研究成果：“通过调节胆固醇代谢增强 CD8+ T 细胞的抗肿瘤反应” (Potentiating the antitumour response of CD8+ T cells by modulating cholesterol metabolism)。

该成果发现调节胆固醇代谢可以调控 T 细胞的抗肿瘤活性，鉴定了肿瘤免疫治疗的新靶点——胆固醇酯化酶 ACAT1 以及相应的小分子药物前体，为开发新的肿瘤免疫治疗方法奠定了基础。我们体内的 T 细胞有表达 CD4 和表达 CD8 分子两种。CD4+ T 细胞主要分泌细胞因子来调节其它免疫细胞的功能，因此被称为辅助性 T 细胞。CD8+ T 细胞则被叫作杀伤性 T 细胞，它们能特异性地识别并杀死病毒感染的细胞。由于这个特性，CD8+ T 细胞在抗肿瘤免疫中有着中心地位的作用，但它们的活性在肿瘤微环境中被抑制。激活的 CD8+ T 细胞的细胞毒性作用在肿瘤免疫治疗中具有重要的临床意义。

该研究报告了一个新的机制：小鼠 CD8+ T 细胞的抗肿瘤反应可以通过调节胆固醇代谢增强。胆固醇是细胞脂质的重要组成部分，之前的研究已经证明它在 T 细胞受体聚类和 T 细胞免疫突触中是必须的。

文章首先研究了在激活后 CD8+ T 细胞胆固醇代谢的重编程，整个细胞和胞膜的胆固醇水平在活化的 CD8+ T 细胞都增加了。编码胆固醇合成和转运关键基因的 mRNA 水平上调，那些关于胆固醇输出的下调。

研究也检测了胆固醇酯化的关键酶 Acat1 和 Acat2 两个关键基因。这两个基因的作用是将自由的胆固醇转化成胆固醇酯以储存。CD8+ T 细胞活化时 Acat1 明显上调，Acat2 先下降再上调。通过 Acat1/Acat2 的抑制剂 CP-113818 或者 Acat1 的特殊抑制剂 K604 抑制胆固醇酯化将导致 CD8+ 效应功能增强和增殖提高，但 CD4+ T 细胞却不是的。

接下来研究者通过条件性的敲除 T 细胞中的 Acat1 基因来检测是否 ACAT1 缺陷能够导致更好的免疫抗肿瘤效果。在基因敲除的小鼠模型中，ACAT1 缺陷的 CD8+ T 细胞比野生型 CD8+ T 细胞有着更高的活性。研究人员运用皮肤癌和肺癌模式检测了 ACAT1 缺陷的 CD8+ T 细胞的抗癌效果，结果表明小鼠的肿瘤体积更小并有更长的存活时间。肿瘤的 T 细胞移植治疗。也显示了

ACAT1 缺陷的 CD8+ T 细胞更强的抗肿瘤性。

ACAT1 缺陷的 CD8+ T 细胞膜表面的胆固醇水平要比野生型高很多。可能导致更强的 T 细胞受体信号,促进 T 细胞活化和增殖。研究发现 ACAT1 缺陷不仅导致更少的胆固醇转化成胆固醇酯,而且导致更多的胆固醇的生物合成,所以导致更高的胆固醇水平,使 T 细胞受体聚类增加和更有效的免疫突触形成。

最后研究人员用药物检测了 ACAT1 是否是癌症免疫治疗的合适靶点。通过选择在之前用于治疗动脉粥样硬化的临床试验和阿尔兹海默症的动物模型中显示出良好的安全性的 ACAT1 抑制剂,比如阿伐麦布 (Avasimibe) 可以提高小鼠 CD8+ T 细胞的效应功能,在小鼠中治疗黑色素瘤,观察到很好的抗肿瘤作用。辉瑞公司开发的阿伐麦布,用于治疗早期的动脉粥样硬化,其治疗癌症的创新应用还是首次被发现。研究进一步发现联合阿伐麦布加抗 PD-1 抗体的治疗在控制肿瘤进展和增加生存率中表现出比单一的疗法疗效更好。阿伐麦布和抗 PD-1 抗体通过不同的途径增加癌症免疫治疗的效果。除了黑色素瘤,阿伐麦布在肺癌模型中抗肿瘤效果也很好。

ACAT1, 既定的目标为动脉粥样硬化,也因此成为癌症免疫治疗的潜在靶点。该研究为癌症免疫治疗提供了新的思路和方法。但细胞中的胆固醇含量和血液中的还是不同的,读者切记不可因为希望达到抗癌目的,食用高胆固醇食物。要准确地提高 T 细胞胆固醇含量还是要靠药物。



Potentiating the antitumour response of CD8+ T cells by modulating cholesterol metabolism

通过调节胆固醇代谢增强 CD8+ T 细胞的抗肿瘤反应

中国科学院上海生命科学研究院 许琛琦 李伯良

2016 年 3 月 31 日

doi:10.1038/nature17412

CD8+ T cells have a central role in antitumour immunity, but their activity is suppressed in the tumour microenvironment. Reactivating the cytotoxicity of CD8+ T cells is of great clinical interest in cancer immunotherapy. Here we report a new mechanism by which the antitumour response of mouse CD8+ T cells can be potentiated by modulating cholesterol metabolism. Inhibiting cholesterol esterification in T cells by genetic ablation or pharmacological inhibition of ACAT1, a key cholesterol esterification enzyme, led to potentiated effector function and enhanced proliferation of CD8+ but not CD4+ T cells. This is due to the increase in the plasma membrane cholesterol level of CD8+ T cells, which causes enhanced T-cell receptor clustering and signalling as well as more efficient formation of the immunological synapse. ACAT1-deficient CD8+ T cells were better than wild-type CD8+ T cells at controlling melanoma growth and metastasis in mice. We used the ACAT inhibitor avasimibe, which was previously tested in clinical trials for treating atherosclerosis and showed a good human safety profile, to treat melanoma in mice and observed a good antitumour effect. A combined therapy of avasimibe plus an anti-PD-1 antibody showed better efficacy than monotherapies in controlling tumour progression. ACAT1, an established target for atherosclerosis, is therefore also a potential target for cancer immunotherapy.