

SOAT1 在肝细胞性肝癌及其他肿瘤中的研究进展

魏尚 翁阳 郑晶^{通讯作者}

(海南医学院第一附属医院 海南省海口市 570102)

摘要: 甾醇氧-酰基转移酶 1 (Sterol O-acyltransferase 1, SOAT1), 又称酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 (Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase 1, ACAT1), 是胆固醇酯化途径中的一种关键酶, SOAT1 酯化游离胆固醇, 并将胆固醇储存在脂滴中, 维持胆固醇稳态, 在细胞内胆固醇平衡中起重要作用。SOAT1 不仅与动脉粥样硬化、阿尔茨海默病密切相关, 许多研究发现, SOAT1 是促进肿瘤细胞发生和发展的新途径, 与正常细胞相比, SOAT1 在许多肿瘤细胞内的活性增高并且表达上调, 且肿瘤细胞的生长增殖与胆固醇酯的积累水平相关。SOAT1 表达上调与多种肿瘤的总生存率显著相关, 另外, 有足够多的证据表明 SOAT1 抑制剂具有抗肿瘤活性。近年来关于 SOAT1 与肿瘤的研究较多, 本文拟从 SOAT1 的结构与功能、SOAT1 在肝细胞性肝癌及其他肿瘤中的作用对其研究进展作系统综述, 以期 SOAT1 的进一步研究临床应用提供指导。

关键词: 甾醇氧-酰基转移酶 1 (SOAT1); 胆固醇; 胆固醇酯; 肝细胞性肝癌; 肿瘤

1 背景

当今社会恶性肿瘤是导致人类死亡的主要因素之一。各类型恶性肿瘤严重危害人类身心健康, 给患者家庭甚至人类社会都带来了沉重的经济负担。肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发病率持续上升且增长速度最快, 该疾病具有高度异质性[1]。由于该疾病早期难以发现、进展迅速、恶性程度高、死亡率接近发病率、治疗难度大, 目前仍然缺乏有效治疗手段, 其 5 年生存率也显著低于其他恶性肿瘤[2]。根据 2020 年全球癌症统计, 肝癌目前是全球癌症第二大死亡原因[3]。以往研究表明, 肝癌死亡率因患者的年龄、性别、种族、教育程度和地理区域而异, 迫切需要有针对性的干预措施, 包括接种疫苗、阻断肝炎病毒传播、抗病毒治疗和减少饮酒, 以遏制不断增长的肝癌负担。目前, 手术切除肿瘤组织是治疗 HCC 的主要方式。然而, 大部分患者往往在中晚期才发现病变, 此时已失去手术的机会。据统计, 患 HCC 的患者中有机会手术的机率仅占 20%~30%。在 HCC 早期阶段行手术切除治疗的患者 5 年生存率上升至 60%~70%。由于 HCC 发病具有序贯性, 人们希望提高 HCC 发病早期阶段的诊断率, 从而采取有效措施阻止疾病发展到更晚、更致命的阶段。

2 SOAT1 的结构与功能

甾醇氧-酰基转移酶 (Sterol O-acyltransferase, SOAT), 又称酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 (Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase, ACAT) 是胆固醇酯化的关键酶, 维持着细胞内胆固醇稳态。1993 年 C C Chang 等人发现位于内质网上的 SOAT 蛋白并首次分离出 SOAT 基因。SOAT 基因属于跨膜 O-酰基转移酶超家族 (Membrane-bound O-acyltransferases Superfamily, MBOATs), 从基因工程学角度 SOAT 基因由甾醇氧-酰基转移酶 1 (Sterol O-acyltransferase 1, SOAT1)、甾醇氧-酰基转移酶 2 (Sterol O-acyltransferase 2, SOAT2) 和酰基辅酶 A: 二酰甘油酰基转移酶 (Acyl-CoA: diacylglycerol acyltransferase 1, DGAT1) 等成员构成。MBOATs 酶家族参与不同的生物过程, 具有不同的生物学功能, 其包含多个跨膜结构域、多个活性位点。SOAT 蛋白可作用于游离在内质网中的胆固醇, 将其转化为胆固醇酯, 以脂滴的形式储存在细胞质内。SOAT1 和 SOAT2 内都含有长链脂肪酰基辅酶 A, 二者共同参与胆固醇酯化的过程, 但二者类固醇结合位点并不相同, SOAT1 是把甾醇作为底物结合的位点, SOAT2 是把甾醇作为激活剂的位点。在小肠中, 胆固醇酯构成脂蛋白核心脂质部分, 称为乳糜微粒, 用于胆固醇在血液中运输, 在此过程中有 SOAT1 与 SOAT2 共同参与, 主要由 SOAT2 介导参与。因此在人体正常组织中, 除小肠外, SOAT1 表达高于 SOAT2, SOAT1 大多数细胞中广泛表达, 且在某些肿瘤中高表达。据报道, SOAT2 的表达可以直接受到几种转录因子的调节, 包括 HNF1、HNF4 和 CDX2。SOAT1 的表达是由于干扰素- γ 、肿瘤坏死因子、胰岛素等转录激活的, 但尚未发现受 SREBPs、LXR 或胆固醇和脂肪酸的调节。

3 SOAT1 与肝细胞性肝癌

最近,《自然》杂志上发表了一篇题为《蛋白质组学确定早期肝细胞性肝癌的新治疗靶点》的论文, Ying Jiang 等人收集 110 例因感染乙型肝炎病毒而患肝细胞性肝癌患者的肿瘤组织与癌旁肝组织样本, 行蛋白质组图谱检测并探究与早期肝癌相关的蛋白质种类。实验将患者分为 S-I、S-II、S-III 三种亚型, 并证明每种亚型都有其对应的特异性蛋白。S-III 亚型患者均年龄较小、有明显的显微镜下血管浸润阳性 (MVI+) 和较高的甲胎蛋白 (AFP > 200ng/ml-1) 水平, 并且这一型患者总体生存率较低, 肝癌复发也较高。研究者们对 S-III 型患者做了预后风险评分, 他们发现 SOAT1 对 HCC 的死亡率及预后具有最高的风险分数。此外, 为了证实 SOAT1 作为一个潜在的治疗靶点, 学者们使用敲除两种肝癌细胞系中的 SOAT1 基因, 同时另一组细胞 SOAT1 抑制剂 avasimibe 处理细胞, 发现这些细胞系的增殖和迁移受到显著抑制。除此之外, 该实验组还在 HCC 患者来源的肿瘤异种移植模型中使用抑制剂 avasimibe, 这种治疗显著降低 SOAT1 高异种移植模型中的肿瘤, 这表明 avasimibe 可以通过靶向高表达的 SOAT1 从而产生治疗效果。综合以上数据, 表明降低细胞内的胆固醇含量可以通过抑制 SOAT1 实现, 从而抑制 TGF- β 信号通路来抑制 HCC 细胞的增殖和迁移。这项研究揭示了 SOAT1 可以作为乙型肝炎病毒感染相关的早期 HCC 的诊断标记物, 有望成为治疗靶点。

4 SOAT1 与其他肿瘤

4.1 SOAT1 在消化系统肿瘤中的作用

4.1.1 SOAT1 与结直肠癌

在全球, 结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 在男性中表现为第三常见的癌症, 在女性中是第二常见的癌症。相关研究表明, 长期高脂肪饮食和过度肥胖会使患结直肠癌的机率显著提升。除此之外, 有研究发现, 胰岛素水平升高可以促进结直肠癌肿瘤细胞生长和增殖, 甚至会提升患结直肠癌的机率。SOAT1 介导胰岛素发挥作用促进结直肠癌肿瘤细胞的生长和转移被 Xin Chen 等研究者发现, 他们讨论了是否可以靶向抑制 SOAT1 从而达到治疗结直肠癌的目的。

4.1.2 SOAT1 与胃癌

胃癌 (Gastric carcinoma, GC) 在全世界恶性肿瘤中发病率位居第五位, 死亡率位居第三位。若在早期发现胃癌时及时治疗预后可以较好, 但是, 部分胃癌发现时往往已处于晚期, 具有恶性增殖和转移能力, 有导致胃癌患者预后不良。研究表明, 敲除 SOAT1 基因或用 avasimibe 对 SOAT1 进行药物抑制可以抑制胃癌细胞的增殖、胆固醇酯的合成和淋巴管的生成。所以, SOAT1 的过度表达促进了这些生物学过程。总之, 研究结果表明, SOAT1 通过脂质合成促进胃癌淋巴结转移, 说明 SOAT1 可能是一种有前途的预后标志物, 可用于指导临床管理和治疗决策。

4.2 SOAT1 在神经系统肿瘤中的作用

4.2.1 SOAT1 与胶质母细胞瘤

具有致命性且治疗难度大特性的胶质母细胞瘤 (Glioblastoma,

GBM)是原发脑部的恶性肿瘤。胶质母细胞瘤的代谢活性较强,通过糖酵解升高、脂肪生成过度等提高肿瘤细胞内胆固醇脂质水平,从而促进肿瘤细胞的增殖。正常人体细胞维持胆固醇稳态,细胞内质网内游离胆固醇升高时,细胞将触发负反馈调节从而抑制胆固醇的合成。当机体发生 GBM 时,肿瘤细胞将过多的游离胆固醇转化为胆固醇脂储存在脂滴中,以防止游离胆固醇聚集,从而避免机体对肿瘤生长的负反馈抑制。在 GBM 中 SREBP-1 有很高的活性。相关实验探究揭示了 SREBP-1 可能是多种癌症的潜在治疗靶点。在人体正常生理情况下,内质网游离胆固醇的量增加会负反馈抑制 SREBP-1。有研究展示,无需内质网游离胆固醇含量显著提高,仅升高 5%时, SREBP-1 的功能就会表现为明显的减弱。因此,提高内质网内游离胆固醇的量,负反馈调节 SREBP-1,从而达到控制 GBM 的效果。Feng Geng 等人研究发现细胞内游离胆固醇增多,负反馈产生减弱 SREBP-1 的效应,阻止脂滴的形成,从而使 GBM 肿瘤细胞的增殖受到抑制,此研究证明了 SOAT1 对 SREBP-1 产生负面影响在治疗 GBM 时可发挥重要作用。

4.3 SOAT1 在生殖系统中的作用

4.3.1 SOAT1 与子宫癌

阿霉素作为一线化疗药物,应用于多种的肿瘤的治疗。随着阿霉素的广泛应用,其诱导的化疗耐药也被广泛报道,但是目前为止,阿霉素的耐药机制尚未完全阐明,仅发现发生耐药的肿瘤细胞与线粒体出现缺陷息息相关。故而, Yi-Wen Lo 等人用蛋白质组学分析对子宫癌细胞中较为活跃的细胞器线粒体内蛋白质谱的改变,发现在子宫癌细胞中 SOAT1 具有较高的表达率,且这与机体的耐药性有一定相关性,所以以 SOAT1 为着力点,预防阿霉素耐药的情况的出现有一定的可行性,这有机会成为新的诊断指标。但其具体作用机制尚未明确,需学者们进一步探究。

4.3.2 SOAT1 与乳腺癌

在人类社会中乳腺癌是女性最为常见的难治性癌症。乳腺癌根据激素受体以及人表皮生长因子受体的表达情况等分为不同的亚型。以低密度脂蛋白受体 mRNA 表达水平相比较,雌激素受体阴性肿瘤细胞较雌激素受体阳性肿瘤细胞高 3~5 倍之多。低密度脂蛋白

可以促进雌激素受体为阴性的乳腺癌肿瘤细胞的生长和增殖。在雌激素受体阴性乳腺癌细胞中,胆固醇酯的合成和储存均较高这一现象被 Caryl J 等人发现,随后实验研究发现 SOAT1 在乳腺癌细胞中的表达升高,使用 SOAT1 抑制剂时可以有效减少肿瘤细胞的增殖的特性主要突出表现在降低低密度脂蛋白诱导的基底样雌激素受体阴性乳腺癌细胞,因此印证了在低密度脂蛋白诱导的基底样雌激素受体阴性乳腺癌细胞中,SOAT1 高表达与低密度脂蛋白诱导肿瘤细胞的生长有一定相关性,这对低脂饮食对雌激素受体阴性乳腺癌复发的影响有了新的解释。

5 总结

总而言之,SOAT1 表达上调在肿瘤的发生进展过程中被发现,并在肿瘤的发生进展过程中发挥着举足轻重的作用。胆固醇在体内代谢过程中的关键酶 SOAT1 在维持细胞内外胆固醇含量的稳定状态及代谢平衡中同样发挥着无比关键的作用。目前,关于 SOAT1 的主要研究重点聚焦于以下方面,包括在动脉粥样硬化、阿尔茨海默病等病患的治疗,也在多种肿瘤中做了初步探索。在 SOAT1 与肝细胞性肝癌的研究中表明虽然 SOAT1 低表达的病例比高表达的病例数量多,但在 SOAT1 高表达的病例中使用 avasimibe 抑制剂有较显著效果。那么 SOAT1 是否是大多数肝癌患者的通用生物标记物呢?SOAT1 的 mRNA 和蛋白表达是否存在一致性呢?都值得我们进一步探讨。SOAT1 抑制剂同样可以起到对肿瘤细胞增殖的抑制效应,但目前并没有相关制剂的临床实验及病例报道,有待研究者更深入的研究。

参考文献

- [1]HENLEY S J, WARD E M, SCOTT S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics [J]. *Cancer*, 2020, 126(10): 2225-49.
- [2]张帮献. 肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌诊断价值中的研究进展 [J]. *临床检验杂志(电子版)*, 2020, 9(01): 244-5.
- [3]刘文斌, 龚卫东. 《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》解读 [J]. *肝胆外科杂志*, 2020, 28(06): 468-72.