

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201231.0913.002.html\(2020-12-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201231.0913.002.html(2020-12-31))

肝 X 受体作为肿瘤潜在靶点的研究进展*

付卫华,陈婷婷 综述,徐 杰[△] 审校

(陆军军医大学新桥医院泌尿外科,重庆 400037)

[摘要] 胆固醇堆积是癌症细胞的普遍特征。肝 X 受体(LXRs)属于核受体超家族成员和配体依赖性转录因子,是维持细胞内胆固醇稳态的关键分子,在糖代谢和炎症、免疫反应调节中也发挥重要作用。近年来越来越多的证据表明,LXRs 参与众多恶性肿瘤的发生与进展病理过程,成为癌症治疗的新靶点。本文就 LXRs 在各种临床前肿瘤模型中的作用和机制研究作一综述,旨在为 LXRs 在肿瘤方面的基础及临床转化研究提供理论参考。

[关键词] 肿瘤;肝 X 受体;胆固醇;代谢**[中图分类号]** R730.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0323-05

Research progress of liver X receptors as potential tumor therapeutics*

FU Weihua, CHEN Tingting, XU Jie[△]

(Department of Urology, Xinqiao Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] Accumulation of cholesterol is a common feature of cancer cells. Liver X receptors (LXRs) are members of nuclear receptor superfamily and ligand-dependent transcription factors, which are the key modulators in cholesterol homeostasis. In addition, they play important roles in glucose metabolism, inflammation, and the modulation of immune responses. In recent years, accumulating evidence has shown that LXRs are involved in the occurrence and progress of many malignant tumors, and are regarded as the potential therapeutic targets. This review summarized the effects and mechanisms of LXRs in various preclinical tumor models, aiming to provide theoretical references for basic and clinical translational studies of LXRs in tumors.

[Key words] neoplasms; liver X receptors; cholesterol; metabolism

胆固醇是构成细胞膜脂质双分子层不可缺少的重要物质,是合成甾体类激素(如雄激素、雌激素)、胆汁酸及维生素 D 的原料,同时也是细胞重要的能量来源,以及维持细胞生长和增殖,合成新的细胞膜结构所必需的成分。胆固醇堆积是癌症细胞的普遍特征。大量流行病学调查、癌症基因谱分析及临床前研究证据显示,胆固醇稳态紊乱在癌症发生、发展中发挥重要作用^[1]。

肝 X 受体(liver X receptors, LXRs)属于孤儿核受体(nuclear receptor, NR)超家族成员及配体依赖性转录因子,均于 1994 年在人肝 cDNA 库中首次筛选出来。LXRs 存在 LXR- α (NR1H3)和 LXR- β (NR1H2)两个亚型,其中 LXR- α 主要分布在肝脏、肠、脂肪组织及肾脏

等,并且在肝脏组织中高表达,而 LXR- β 则广泛表达于全身各组织^[2]。LXRs 分子包括 4 个结构域:(1)N 端不依赖配体的独立活化功能结构域;(2)DNA 结合域,由两个锌指结构组成;(3)疏水配体结合区域,与配体结合,是形成受体二聚体的必需结构;(4)C 端配体依赖转活序列,与配体结合激活转录效应^[2]。LXRs 通过与视黄酸 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体 LXR/RXR,再被内源性配体(氧化型胆固醇)或合成激动剂(非类固醇激动剂,如 T0901317、GW3965;类固醇激动剂,如 6 α -羟化胆汁酸和 YT-32)激活后,优先与 LXRs 的反应元件(LXR response element, LXRE)结合,直接调控如三磷酸腺苷(ATP)结合盒式转运体 A1、G1(ABCA1、

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81502214);国家自然科学基金面上项目(81772702)。 作者简介:付卫华(1980—),副教授/副主任医师,博士,主要从事泌尿及男性生殖系统肿瘤的临床与基础研究。 [△] 通信作者, E-mail: xujie1981@tmmu.edu.cn。

ABCG1)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、胆固醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)等下游靶基因转录表达,在维持细胞内胆固醇稳态中发挥关键作用;另外,在调节细胞内脂肪酸合成、糖代谢和炎症、炎症及免疫反应中也发挥重要作用^[2-3]。近年来越来越多的证据表明,LXR_s参与包括前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌和白血病等众多恶性肿瘤的发生与进展等病理过程,并已成为癌症治疗的潜在新靶点^[4-5]。本文就 LXR_s在几种常见肿瘤中的作用和机制研究作一综述。

1 前列腺癌

前列腺癌是全球男性发病率排第 2 位、病死率排第 5 位的恶性肿瘤^[6]。大量证据表明,前列腺癌的发生、进展与胆固醇代谢紊乱密切相关:(1)流行病学研究提示,高脂肪、高胆固醇饮食人群前列腺癌患病率明显升高;(2)前列腺癌细胞内胆固醇异常储积,其胆固醇含量是正常前列腺组织的 2 倍;(3)前列腺癌细胞内胆固醇堆积,可促进肿瘤恶性进展及骨转移的发生;(4)他汀类药物如 3-羟-3 甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(HMG-CoA 还原酶抑制剂)可延缓前列腺癌恶性进展,延长患者生存期^[7]。LXR- α 与 LXR- β 在前列腺癌细胞中均有表达。研究发现,LXR_s激动剂 T0901317 显著抑制前列腺癌细胞 PC-3 增殖,诱导细胞凋亡,细胞内 β -catenin 及其下游基因细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)基因、c-MYC 基因表达下调,因此认为 LXR_s可通过调节 β -catenin 信号通路实现 PC-3 的生长抑制^[8]。而在对雄激素依赖型前列腺癌细胞株(LNCaP)研究中发现,T0901317 诱导 LNCaP 细胞凋亡,下调细胞内磷酸化蛋白激酶 B(AKT)表达,使细胞质膜上脂筏减小^[9]。脂筏是质膜上富含胆固醇和鞘磷脂的微结构域,在细胞信号转导、蛋白质转运、维持细胞内钙离子(Ca^{2+})稳态等过程中发挥重要的调节作用^[10]。POMMIER 等^[9]认为,T0901317 可能通过上调靶基因 ABCA1,促进细胞内胆固醇外流,减少 LNCaP 内胆固醇含量,造成脂质筏信号紊乱,后者通过影响磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-AKT 信号通路实现抑制 LNCaP 促凋亡效应。更早的研究还发现,T0901317 处理 LNCaP 后,S 期细胞百分比呈剂量依赖性下降,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p27 表达增加,因此,认为 LXR_s可通过细胞周期调控,抑制前列腺癌生长^[11]。雄激素受体(androgen receptor, AR)信号是维持前列腺癌细胞生长的关键机制。在

前列腺癌细胞,AR 与 LXR_s 互为拮抗,AR 可下调 LXR_s 活性,降低 LXR_s(ABCA1、ABCG1)靶基因的表达;LXR_s 激动剂可抑制雄激素与 AR 的结合,直接拮抗 AR 受体信号^[12-13]。LXR_s 也参与前列腺癌的肿瘤进展,FUKUCHI 等^[14] 研究发现,在 LNCaP 中,LXR_s 靶基因 ABCA1 的表达是雄激素非依赖型前列腺癌细胞的 15~20 倍,这表明 ABCA1 的表达水平可能与前列腺癌的进展有关。最近研究发现,LXR- α 活化可显著抑制雄激素非依赖型前列腺癌细胞 PC-3 的侵袭及转移^[15]。此外,LXR_s 另一重要作用为参与炎症反应调节,细胞因子信号转导抑制蛋白 3(SOCS3)是炎症信号通路中重要的抑制分子。本课题组前期研究发现,LXR_s 可通过抑制 SOCS3 信号通路调控前列腺癌的增殖、侵袭和迁移^[16]。

2 结直肠癌

结直肠癌是全球发病率排第 4 位,病死率排第 5 位的癌症^[6]。胆固醇代谢紊乱与结直肠癌的关系密切:(1)流行病学研究表明,高胆固醇饮食增加结直肠癌患病风险^[17];(2)胆固醇促进结直肠癌进展^[18]。LXR_s在结直肠癌的研究发现,激活 LXR- α 可以通过下调表皮生长因子受体(EGFR)途径来抑制大肠癌细胞的增殖^[19]。激活 LXR_s 还可以导致结肠癌细胞发生细胞周期的停滞,调控细胞周期相关基因的表达,如 SKP2、c-Myc、CDKs、cyclins 和 p15。与野生型小鼠相比,LXR $\alpha\beta$ (-/-)小鼠结肠中的增殖标记物(Ki67 和 BrdU)显著增加,但是长期给予 LXR_s 激动剂 GW3965 显著降低了小鼠结肠中的增殖标记物表达^[20]。Wnt 信号通路是结肠癌经常突变的途径,而 β -catenin 是 Wnt 信号转导的关键介质。LXR_s 可以与 β -catenin 相互作用,并抑制 β -catenin 反式激活及结肠癌细胞增殖;此外,LXR 激动剂 T0901317 可以降低 MYC、基质金属蛋白酶(MMP)-7 和骨形态发生蛋白 4(BMP4)的 mRNA 水平,并将 LXR_s 招募到 MYC 和 MMP-7 启动子中^[9]。有研究还报道,LXR_s 激动剂通过 LXR- β 与缝隙连接蛋白 1(pannexin 1)相互作用,能特异性地诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)-1 依赖型结肠癌细胞的热休克死亡^[21]。

3 乳腺癌

乳腺癌是全球女性发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[6]。胆固醇代谢紊乱是乳腺癌发病的危险因素之一,但高胆固醇血症与乳腺癌发生之间的关系尚存争议^[22-23]。最近几年 LXR_s 在乳腺癌的作用及机制研究逐渐被认识。EL ROZ 等^[24] 研究发现,TO901317 及

22ROHC 激活乳腺癌细胞 MCF-7 LXR 后,可通过上调其靶基因 ABCA1、ABCG1,促进胆固醇外流,抑制肿瘤细胞增殖,促进细胞凋亡。该研究团队在后续研究中发现,巨噬细胞载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)及 3 个共轭亚油酸异构体(c9, t11-CLA; t9, t11-CLA 及 t10, c12-CLA)参与 LXR 激活介导的乳腺癌细胞 MCF-7 增殖抑制及促凋亡效应^[25-26]。CARBONNELLE 等^[27]研究发现, LXRs 激活后改变 MCF-7 细胞脂筏完整性,降低细胞内 AKT 磷酸化水平,从而抑制细胞增殖。三阴性乳腺癌(TNBC)是一种高度侵袭性的亚型,用激素、人表皮生长因子受体 2(HER2)基因靶向治疗及免疫治疗效果不佳。CARPENTER 等^[28]研究发现, LXRs 在 TNBC 肿瘤相关骨髓细胞中高度激活,药物抑制 LXRs 活性通过刺激 CD8⁺ T 淋巴细胞的细胞毒活性和线粒体代谢途径可诱导肿瘤破坏, LXRs 反向激动剂可能是一类有前景的 TNBC 免疫治疗新方法。

4 黑色素瘤

黑色素瘤是具有高侵袭性的皮肤癌,其病死率高。黑色素瘤组织内参与胆固醇合成的基因表达明显升高,流行病学调查发现他汀类药物可降低黑色素瘤的发病风险。ApoE 具有抗黑色素瘤血管生成和抑制肿瘤转移的作用^[29]。而 ApoE 是 LXRs 的靶基因,研究表明黑色素瘤细胞 LXRs 激活后上调 ApoE 表达,致使细胞侵袭能力和转移能力降低,口服 LXRs 激动剂可抑制黑色素瘤侵袭、血管生成、肿瘤进展和转移,并且 LXRs 激动剂可与一线治疗药物达卡巴嗪、B-Raf 激酶抑制剂、抗 CTLA-4 抗体联用,在黑色素瘤治疗中具有协同作用,还可以有效抑制对 B-Raf 或达卡巴嗪产生耐药性的黑色素瘤生长^[30]。LEE 等^[31]进一步研究发现,在黑色素瘤细胞内, LXR- β 是抑癌效应的主要亚型,其作用机制与 LXR- β 激活加速细胞外信号调节激酶(ERK)介导的小眼畸形相关转录因子(MITF)降解相关。也有研究认为, LXRs 激动剂 T0901317 以剂量依赖的方式通过 caspase-3 途径诱导 B16F10 黑色素瘤细胞凋亡,这一发现在动物水平得到证实^[32]。

5 血液系统恶性肿瘤

近年来, LXRs 在血液系统恶性肿瘤的研究也取得较大进展。GEYEREGGER 等^[33]研究发现, LXRs 激活可以通过抑制 RB 磷酸化和降低细胞周期蛋白 B(cyclin B)的表达来干扰白细胞介素(IL)-2 和 IL-7 诱导的人 T 淋巴细胞的增殖和细胞周期进程;此外,

LXRs 抑制 Bcl-2 和 MMP-9 的表达,显著降低慢性 B 淋巴细胞白血病(B-CLL)细胞存活率,并且使用 LXRs 激动剂处理后导致 B-CLL 细胞发生凋亡。Hedgehog(Hh)信号通路在癌症细胞内普遍异常激活,参与肿瘤的发生与进展。LXRs 激活不仅可抑制正常小鼠胚胎成纤维细胞 Hh 信号通路,也能抑制人多发性骨髓瘤细胞 Hh 信号通路并抑制肿瘤生长,导致肿瘤启动和自我更新潜能的丧失^[34]。有研究证实,用 RXR 激动剂贝沙罗汀治疗急性髓系白血病(AML)不足以促进癌细胞分化,而 LXRs 激动剂 T0901317 或 GW3965 持续增强 AML 细胞系中的 bexa 蛋白效应,联合贝沙罗汀可诱导原代 AML 细胞的细胞毒性或分化且对正常前体细胞无作用^[35]。

6 小 结

胆固醇堆积是癌症细胞的普遍特征。LXRs 是维持细胞内胆固醇稳态的关键分子,并在细胞糖代谢和炎症、免疫反应调节中发挥重要作用。LXRs 在癌症方面的研究方兴未艾,其中大量研究证据指向 LXRs 通过调控脂筏信号、促凋亡信号通路及肿瘤免疫实现对多种肿瘤细胞的生长抑制效应。癌症治疗已进入精准治疗时代,未来靶向 LXRs 及其介导的信号通路有望成为癌症治疗新策略,但尚需进一步阐明其在各种肿瘤发生与进展中的作用及机制,以期夯实临床前理论基础。

参考文献

- [1] RISCAL R, SKULI N, SIMON M C. Even cancer cells watch their cholesterol[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(2): 220-231.
- [2] WANG B, TONTONOZ P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 452-463.
- [3] SOHRABI Y, SONNTAG G V H, BRAUN L C, et al. LXR activation induces a proinflammatory trained innate immunity-phenotype in human monocytes[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 353.
- [4] LIN C Y, VEDIN L L, STEFFENSEN K R. The emerging roles of liver X receptors and their ligands in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(1): 61-71.
- [5] YANG B, ZHANG B, CAO Z, et al. The lipo-

- genic LXR-SREBF1 signaling pathway controls cancer cell DNA repair and apoptosis and is a vulnerable point of malignant tumors for cancer therapy[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(8): 2433-2450.
- [6] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [7] HRYNIEWICZ-JANKOWSKA A, AUGOFF K, SI KORSKI A F. Highlight article; the role of cholesterol and cholesterol-driven membrane raft domains in prostate cancer[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(13): 1053-1061.
- [8] YOULIN K, LI Z, WEIYANG H, et al. Liver X receptor activation inhibits PC-3 prostate cancer cells via the beta-catenin pathway[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(3): 267-270.
- [9] POMMIER A J, ALVES G, VIENNOIS E, et al. Liver X receptor activation downregulates AKT survival signaling in lipid rafts and induces apoptosis of prostate cancer cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(18): 2712-2723.
- [10] SVIRIDOV D, MUKHAMEDOVA N, MILLER Y I. Lipid rafts as a therapeutic target[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(5): 687-695.
- [11] FUKUCHI J, KOKONTIS J M, HIIPAKKA R A, et al. Antiproliferative effect of liver X receptor agonists on LNCaP human prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21): 7686-7689.
- [12] CHUU C P, CHEN R Y, HIIPAKKA R A, et al. The liver X receptor agonist T0901317 acts as androgen receptor antagonist in human prostate cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(2): 341-346.
- [13] CARIELLO M, DUCHEIX S, MAQDASY S, et al. LXRs, SHP, and FXR in prostate cancer: enemies or ménage à quatre with AR? [J]. *Nucl Recept Signal*, 2018, 15: 155076291880107.
- [14] FUKUCHI J, HIIPAKKA R A, KOKONTIS J M, et al. Androgenic suppression of ATP-binding cassette transporter A1 expression in LNCaP human prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21): 7682-7685.
- [15] CHEN T, XU J, FU W. EGFR/FOXO3A/LXR- α axis promotes prostate cancer proliferation and metastasis and dual-targeting LXR- α /EGFR shows synthetic lethality [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1688.
- [16] FU W, YAO J, HUANG Y, et al. LXR agonist regulates the carcinogenesis of PCa via the SOCS3 pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(1): 195-204.
- [17] ULAGANATHAN V, KANDIAH M, MOHD SHARIFF Z. A case-control study of the association between metabolic syndrome and colorectal cancer: a comparison of International Diabetes Federation, National Cholesterol Education Program Adults Treatment Panel III, and World Health Organization definitions [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(4): 650-663.
- [18] WANG C, LI P, XUAN J, et al. Cholesterol enhances colorectal cancer progression via ROS elevation and MAPK signaling pathway activation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 729-742.
- [19] LIANG X, CAO Y, XIANG S, et al. LXR α -mediated downregulation of EGFR suppress colorectal cancer cell proliferation [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 17391-17404.
- [20] VEDIN L L, GUSTAFSSON J Å, STEFFENSEN K R. The oxysterol receptors LXR α and LXR β suppress proliferation in the colon [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(11): 835-844.
- [21] DERANGÈRE V, CHEVRIAUX A, COURT AUT F, et al. Liver X receptor β activation induces pyroptosis of human and murine colon cancer cells [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(12): 1914-1924.
- [22] GARCIA-ESTEVEZ L, MORENO-BUENO G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 35.
- [23] NAZIH H, BARD J M. Cholesterol, oxysterols

- and LXRs in breast cancer pathophysiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1356.
- [24] EL ROZ A, BARD J M, HUVELIN J M, et al. LXR agonists and ABCG1-dependent cholesterol efflux in MCF-7 breast cancer cells: relation to proliferation and apoptosis [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(7):3007-3013.
- [25] EL RA, BARD J M, VALIN S, et al. Macrophage apolipoprotein E and proliferation of MCF-7 breast cancer cells: role of LXR [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(9):3783-3789.
- [26] EL ROZ A, BARD J M, HUVELIN J M, et al. The anti-proliferative and pro-apoptotic effects of the trans9, trans11 conjugated linoleic acid isomer on MCF-7 breast cancer cells are associated with LXR activation [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, 88(4):265-272.
- [27] CARBONNELLE D, LUU T H, CHAILLOU C, et al. LXR activation down-regulates lipid raft markers FLOT2 and DHHC5 in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8):4067-4073.
- [28] CARPENTER K J, VALFORT A C, STEIN-AUER N, et al. LXR-inverse agonism stimulates immune-mediated tumor destruction by enhancing CD8 T-cell activity in triple negative breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):19530.
- [29] PENICHEVA N, TRAN H, BUSS C, et al. Convergent multi-miRNA targeting of ApoE drives LRP1/LRP8-dependent melanoma metastasis and angiogenesis [J]. *Cell*, 2012, 151(5):1068-1082.
- [30] PENICHEVA N, BUSS C G, POSADA J, et al. Broad-spectrum therapeutic suppression of metastatic melanoma through nuclear hormone receptor activation [J]. *Cell*, 2014, 156(5):986-1001.
- [31] LEE C S, PARK M, HAN J, et al. Liver X receptor activation inhibits melanogenesis through the acceleration of ERK-mediated MITF degradation [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(4):1063-1071.
- [32] ZHENG S, YANG H, CHEN Z, et al. Activation of liver X receptor protects inner retinal damage induced by N-methyl-D-aspartate [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2):1168-1180.
- [33] GEYEREGGER R, SHEHATA M, ZEYDA M, et al. Liver X receptors interfere with cytokine-induced proliferation and cell survival in normal and leukemic lymphocytes [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(5):1039-1048.
- [34] AGARWAL J R, WANG Q, TANNO T, et al. Activation of liver X receptors inhibits hedgehog signaling, clonogenic growth, and self-renewal in multiple myeloma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(7):1873-1881.
- [35] SANCHEZ P V, GLANTZ S T, SCOTLAND S, et al. Induced differentiation of acute myeloid leukemia cells by activation of retinoid X and liver X receptors [J]. *Leukemia*, 2014, 28(4):749-760.

(收稿日期:2020-05-23 修回日期:2020-10-12)