

角鲨烯环氧化酶与癌症的研究进展

郭良琦¹, 刘亚云^{1,2*}, 盛德乔¹

Research Progress of Squalene Monooxygenase and Cancer

GUO Liangqi¹, LIU Yayun^{1,2*}, SHENG Deqiao¹ (*: Contributed Equally as the First Author)

1. Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, College of Basic Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2. National & Local Joint Engineering Research Center of High-throughput Drug Screening Technology, School of Life Sciences, Hubei University, Wuhan 430062, China

Corresponding Author: SHENG Deqiao, E-mail: shengdq@ctgu.edu.cn

Abstract: Squalene monooxygenase (SQLE) is the rate-limiting enzyme of cholesterol biosynthesis. It plays a crucial role in regulating cholesterol homeostasis. Increasing evidence shows that SQLE is closely related to the occurrence, development, metastasis, and poor prognosis of various cancers. SQLE can not only promote the proliferation of cancer cells and epithelial-mesenchymal transformation but also play an important role in maintaining the stemness of cancer stem cells and regulating cholesterol homeostasis. SQLE may be a potential molecular target for cancer therapy. In this review, the role of SQLE in regulating cholesterol homeostasis in vivo; its function in the occurrence, development, and metastasis of various cancers; and its molecular mechanism were summarized. Screening new SQLE inhibitors may provide new ideas for targeted cancer therapy.

Key words: SQLE; Cancer; Cholesterol homeostasis; Inhibitors; Targeted therapy

Funding: Natural Science Foundation of Hubei Science and Technology Department Youth Foundation Project, 2021 (No. 2021CFB065); National and Local Joint Engineering Research Center for High-Throughput Screening Technology, 2020 (No. M20201001); Health Research Foundation of Hubei Province, 2019 (No. WJ2019H532); Provincial Teaching and Research Project of Hubei Universities, 2022 (No. 2022246)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 角鲨烯环氧化酶 (SQLE) 是胆固醇合成途径中的限速酶和关键控制点。越来越多的证据表明, SQLE与多种癌症的发生、发展、转移和不良预后密切相关。SQLE不仅可促进癌细胞的增殖和上皮间质转化, 还在维持肿瘤干细胞干性及调节人体胆固醇稳态中发挥重要作用。SQLE可能是癌症治疗潜在的分子靶点。本文概述了SQLE在人体内胆固醇稳态调节中的作用, 以及SQLE在多种癌症发生发展及转移中的作用及分子机制。筛选新型SQLE抑制剂可能为癌症靶向治疗提供新思路。

关键词: 角鲨烯环氧化酶; 癌症; 胆固醇稳态; 抑制剂; 靶向治疗

中图分类号: R730.5

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

癌症是人类死亡最主要的原因之一, 随着环境的变化、人口的老龄化增加、饮食结构及生活习惯的改变等, 癌症的发病人数在全世界范围内还在不断上升。2022年全球新增癌症病例1 930万, 近1 000万癌症死亡病例, 中国预计新增癌症病例450万例, 癌症死亡病例300万例^[1]。目前癌症的治疗方法主要是手术治疗或手术结合放化疗, 但治疗效果往往不尽人意, 且会对人体产生严重的不良反应^[2]。尽管癌症的靶向治疗近年来取得了一些进展, 但发现新的靶标和开发有效的药物递送系统仍然面临巨大挑战。最近的研究发现, 胆固醇作为一种新的信号分子, 在癌症中发挥重要作用^[3-4]。高胆固醇水平可以

收稿日期: 2023-04-18; 修回日期: 2023-07-07

基金项目: 2021年湖北省科技厅自然科学基金青年基金(2021CFB065); 2020年药物高通量筛选技术国家地方联合工程研究中心(湖北大学)开放研究基金重大项目(M20201001); 2019年湖北省卫生健康科研基金(WJ2019H532); 2022年湖北高校省级教学研究项目(2022246)

作者单位: 1. 443002 宜昌, 三峡大学基础医学院, 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室; 2. 430062 武汉, 湖北大学生命科学学院, 药物高通量筛选技术国家地方联合工程研究中心

通信作者: 盛德乔(1966-), 男, 博士, 教授, 主要从事肿瘤分子生物学研究, E-mail: shengdq@ctgu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-9148-0382

作者简介: 郭良琦(1993-), 男, 硕士在读, 主要从事肿瘤发生发展及转移的机制研究, ORCID: 0009-0009-1793-900X; 刘亚云(1990-), 女, 博士, 讲师, 主要从事肿瘤侵袭转移的分子机制及干预研究, ORCID: 0000-0002-5949-0695 (*: 并列第一作者)

促进包括前列腺癌、食管癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞在内的多种癌症的发生或发展^[5-8]。角鲨烯环氧化酶 (squalene monooxygenase, SQLE) 是调节胆固醇含量的关键酶之一, 在调节胆固醇稳态中发挥重要作用。越来越多的研究发现SQLE在促进肿瘤细胞增殖、迁移, 维持肿瘤细胞干性等方面都发挥重要作用^[9-11], 因此, SQLE可能是肿瘤治疗潜在的新靶点。一些SQLE抑制剂^[12-13], 以及靶向沉默SQLE的siRNA已经表现出良好的抗肿瘤活性^[9], 有望成为抗肿瘤药物的重要靶点。本文拟就SQLE在癌症中的作用及机制作一综述。

1 SQLE与胆固醇合成

胆固醇是类固醇激素的前体, 也是质膜的重要组成部分, 维持细胞膜的完整性和流动性, 并且在细胞内信号转导中发挥关键作用^[4]。细胞内的胆固醇水平受到精密调控, 通过合成、摄取、转运等调节维持稳态。癌细胞往往表现出大量胆固醇积累, 以增强膜受体信号转导、改变线粒体膜活性、影响肿瘤免疫等。胆固醇代谢在癌症中发挥重要功能, 一些新的胆固醇代谢分子, 如SOAT1、SQLE和NPC1, 已成为癌症治疗潜在的靶点^[4]。

SQLE是一种黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 依赖的环氧化酶, 它催化甾醇中间体角鲨烯转化为2,3(S)-环氧鲨烯, 这是胆固醇合成的关键酶之一。SQLE在转录水平、转录后、翻译后以及表观遗传等多个层次受到调控。SQLE基因转录受甾醇调节元件结合蛋白2 (cholesterol regulatory element binding protein 2, SREBP2) 调控, 低胆固醇水平可促进SREBP2的成熟和转位, SREBP2入核与甾醇调节元件 (sterol-regulatory element, SRE) 结合从而上调SQLE的mRNA水平^[14]。SQLE基因转录还受AMPK (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase) 信号通路调节^[15]。SQLE启动子被CpG岛包围着, 这使其容易受到DNA甲基化的转录抑制^[16]。一些长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和microRNA (miRNA) 可以在转录后水平调控SQLE的表达。miR-133b^[17]和miR-205^[12]可与SQLE的3'UTR结合下调其表达; 高表达lnc030可与SQLE的3'UTR结合而增加其稳定性^[11]。基于稳定的环状RNA (circRNA) 分子的研究发现, circRNA/miR-133b/SQLE和circRNAs/miR-221-5p/SQLE轴在调节胆固醇合成过程中发挥重要作用, 可能成为调节体内胆固醇重要的靶点^[18]。胆固醇和角鲨烯还可以通过胆固醇依赖的蛋白酶体降解途径在翻译后水平

调节SQLE表达^[19-20]。

SQLE在体内表达受到精密调控以维持胆固醇稳态, 其表达改变将导致胆固醇稳态失衡从而导致癌症发生。高表达的SQLE可以通过PI3K/AKT通路促进细胞内胆固醇合成, 加速细胞增殖与迁移^[21]。p53可通过转录抑制SQLE来抑制胆固醇的合成和肿瘤生长^[9]。癌基因c-myc可促进多种人类癌症的发生。最新研究发现, c-myc可通过上调SQLE转录, 增加胆固醇生成并促进肿瘤细胞生长^[22]。

2 SQLE与癌症

SQLE在多种癌组织中高表达, 高表达的SQLE不仅能促进癌细胞增殖、抑制癌细胞凋亡、维持癌细胞的干性, 还与癌细胞的放化疗耐受密切相关^[9,11,23]。

2.1 高表达SQLE促进肿瘤发生

SQLE在多种类型肿瘤中高表达, 且与预后不良密切相关, 如非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 相关肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)、鼻咽癌等, 但SQLE发挥作用的机制有所不同。在对NAFLD相关HCC的研究中发现, SQLE在NAFLD-HCC组织中过表达, 且与患者不良预后相关。SQLE通过其代谢产物胆固醇酯和NADP⁺发挥致癌作用。SQLE表达增加促进了胆固醇酯的生物合成, 从而诱导NAFLD-HCC细胞生长。SQLE增加导致的NADPH大量消耗将引发一系列事件, 包括氧化应激诱导的DNA甲基转移酶3A (DNMT3A) 表达、DNMT3A介导的PTEN表观遗传沉默, 以及激活AKT-mTOR信号通路^[21]。Li等研究证实SQLE在鼻咽癌组织中显著高表达, 高表达SQLE的患者预后较差。进一步研究发现, SQLE通过胆固醇酯的积累激活PI3K/AKT信号通路, 促进鼻咽癌细胞的增殖^[24]。SQLE在结直肠癌中高表达, 同样预示着患者的不良预后。SQLE在体外可促进CRC细胞增殖, 并促进肿瘤生长, 其机制与骨化三醇累积及CYP24A1介导的MAPK信号有关。SQLE的抑制剂特比萘芬可以抑制CRC细胞增殖和肿瘤生长, 这表明SQLE可能是CRC治疗的潜在靶点^[25]。

Maria等在乳腺癌研究中发现了一种新的功能性微蛋白CASIMO1 (cancer-associated small integral membrane open reading frame 1, CASIMO1) 在激素受体阳性乳腺癌中过度表达, 可与SQLE相互作用。CASIMO1的过度表达导致SQLE蛋白积累, 促进ERK磷酸化, 从而促进乳腺癌细胞增殖^[26]。Ge等在

肺鳞癌的研究中发现, SQLE在肺鳞癌组织中高表达, 且与预后不良有关。SQLE的过度表达促进了肺鳞癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 其机制与ERK磷酸化有关^[10]。SQLE还可以通过调控细胞内角鲨烯的水平影响癌细胞增殖, 低表达的SQLE会导致角鲨烯积累, 过量的角鲨烯对部分非小细胞肺癌的生长有抑制作用^[27]。

2.2 高表达SQLE促进上皮间充质转化

上皮细胞间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 被认为是促进癌细胞转移的重要因素, 原发性癌细胞通过间充质转化而具有侵袭迁移能力^[28]。SQLE是EMT诱导剂, 在多种癌症转移中的发挥重要作用。在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 的研究中, 细胞和小鼠体内敲低SQLE的表达不仅能显著抑制ESCC细胞的增殖, 还能抑制其侵袭迁移能力, EMT相关标志分子的表达也发生相应的变化; 移植瘤模型的结果也证实敲低SQLE的表达可通过影响ESCC的EMT来抑制其侵袭迁移能力^[17]。一项研究铁死亡调节因子对胰腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD) 预后及进展影响的研究发现, 两个关键基因SQLE和PTGS2在PAAD中具有促癌作用。沉默SQLE和PTGS2可以抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。进一步研究发现, 阻断SQLE和PTGS2的表达可以抑制细胞周期蛋白D1和N-钙黏蛋白的蛋白表达, 但促进E-钙黏蛋白表达, 这表明它们参与了EMT^[29]。这些结果表明, SQLE通过促进EMT在ESCC和PAAD转移过程中发挥重要作用。在侵袭性结肠癌中, 胆固醇的积累会导致SQLE水平下降, 并且促进EMT^[30]。这些研究表明, SQLE可通过促进EMT增强肿瘤细胞的侵袭迁移能力。

2.3 SQLE能够引起肠道菌群失调

胆固醇在体内代谢的主要去路是合成胆汁酸。肠道菌群与胆汁酸代谢存在复杂的相互作用, 且与几种疾病状态密切相关, 包括炎症性肠病、代谢综合征和几种癌症^[31]。Kenny等利用代谢组学技术从肠道菌群中鉴定了一种分解胆固醇的酶IsmA, 这项研究将肠道菌群与胆固醇代谢和人体循环胆固醇水平联系起来^[32]。肠道菌群不仅通过调节肠道胆固醇吸收影响体内胆固醇稳态, 还通过胆汁酸代谢干扰胆固醇排泄^[33]。这为胆固醇稳态失衡与人类疾病发生的研究提供一个新思路。脂代谢异常是CRC的特征之一, CRC患者往往高表达SQLE, 胆固醇代谢上调, SQLE高表达与CRC患者预后不良相关。最新的一项研究发现, 结肠特异表达SQLE的转基因

小鼠不仅促进结肠癌的发生, 而且导致转基因小鼠肠道菌群失调, 致病细菌富集, 以及紧密连接蛋白减少导致小鼠肠道屏障功能受损。SQLE抑制剂可提高化疗药物治疗CRC的疗效。这项研究表明, SQLE可作为CRC的治疗靶点和预后标志物^[34]。一种植物来源的天然活性成分姜黄素具有多种生物学活性, 可影响能量代谢。最近研究发现, 姜黄素可抑制SQLE, 诱导肠道菌群发生改变, 增强阿糖胞苷在治疗急性髓性白血病的敏感性^[35]。由此可见, 靶向SQLE-肠道菌群轴可能是癌症治疗的潜在策略。

2.4 SQLE影响癌细胞干性

癌干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 是具有自我更新、无限增殖以及多方向分化能力的癌细胞, 是癌症发生及复发的关键。Qin及其团队在乳腺癌的研究中鉴定了一种长链非编码RNA, 命名为lnc030, 其在体外和体内乳腺癌干细胞 (breast cancer stem cells, BCSCs) 中高表达, 作为维持BCSC干性和促进肿瘤发生的关键调节因子。lnc030与多聚C结合蛋白2 (poly(rC) binding protein 2, PCBP2) 协同稳定SQLE的mRNA, 导致胆固醇合成增加。增加的胆固醇反过来激活PI3K/Akt信号通路, 维持BCSC的干性^[11]。而且lnc030-SQLE-胆固醇合成途径促进了乳腺癌的发生和进展, 研究表明, lnc030-SQLE-胆固醇合成途径可作为清除BCSC和乳腺癌治疗的有效靶点。韩国的一个团队研究发现, 胆固醇积累引起的SQLE减少与侵袭性结直肠癌有关^[30]。体外研究表明, SQLE的减少通过诱导产生癌细胞所需的上皮-间充质转化来帮助癌细胞克服限制; 自发的结直肠癌转移小鼠模型中发现, SQLE的减少通过产生迁移性癌细胞显著增强了结直肠癌的侵袭性。SQLE可能是侵袭性CRC关键的调节因子和预后生物标志物^[30]。

癌干细胞是肿瘤形成化疗耐受的关键^[36], 化疗耐受往往会导致复发和转移。高表达的SQLE不仅能够通过增加胆固醇的合成, 维持BCSC的干性^[11], 还能通过抑制野生型P53诱导磷酸酶 (Wild-type p53-induced phosphatase, WIP1) 的活性, 促进毛细血管共济失调突变蛋白 (Ataxia-telangiectasia mutated proteins, ATM) 磷酸化, 通过染色体同源重组修复因辐射导致的DNA双链断裂, 从而增加乳腺癌细胞MCF-7的放射耐受性^[23]。同样有研究表明, SQLE抑制剂特比萘芬在与化疗药物奥沙利铂和5-氟尿嘧啶联用后能够完全阻滞结肠癌生长, 其效果明显高于单一化疗药物治疗^[34]。

3 SQLE抑制剂

SQLE在多种人类肿瘤中异常表达, 是一个重要的标志物和治疗靶标。长期以来, SQLE的抑制剂特比萘芬 (terbinafine) 都被当作抗真菌药物使用。近年来的研究发现, 在肿瘤治疗领域, 特比萘芬具有显著的肿瘤抑制作用。一项关于前列腺癌的研究中发现, 特比萘芬可以通过抑制SQLE表达, 引起胆固醇代谢因子SOAT1表达降低, 抑制胆固醇合成, 从而调节雄激素信号转导, 抑制前列腺癌的发展^[12]。最近, 有研究小组开发了一种胆固醇调节纳米平台来恢复正常的免疫微环境, 该纳米颗粒通过释放特比萘芬显著抑制SQLE, 从而降低肿瘤微环境中的胆固醇并抑制肿瘤细胞增殖。该技术使口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 细胞对免疫疗法敏感, 提高了抗肿瘤疗效的潜力^[37]。特比萘芬除了在口腔癌与前列腺癌中被证实可以通过抑制SQLE抑制肿瘤的发生发展外, 同样能够抑制骨肉瘤^[38]、P53缺陷的NAFLD-HCC^[9]、头颈部鳞状细胞癌^[39]、胰腺癌^[40]的发展。并且, 特比萘芬可以抑制SQLE的表达从而增加胰腺癌对化疗药物的敏感性^[41]。特比萘芬已经被证实可以通过降解SQLE蛋白抑制肿瘤的发生^[21], 但也有研究认为特比萘芬的抗肿瘤作用与SQLE无关^[42], 需要更多的研究去明确特比萘芬抗肿瘤的作用机制。尽管如此, 特比萘芬对SQLE的抑制作用让科研工作者看到了SQLE作为抗肿瘤靶点的潜力。由于特比萘芬对真菌SQLE的亲合力远超于哺乳动物, 科研人员开发了第一个靶向哺乳动物的SQLE抑制剂——NB-598^[13]。但在随后的动物实验中发现, NB598有明显的胃肠道和皮肤毒性^[43], 这限制了NB-598在肿瘤治疗中的应用。或许能够通过改变SQLE抑制剂的给药方式以减轻其对皮肤及胃肠道的不良反应。使用类似绿茶中的天然SQLE抑制剂^[44], 以及通过SQLE的晶体结构, 筛选不同于特比萘芬、NB-598等针对SQLE第195位酪氨酸残基 (Y195) 的抑制剂^[45], 或许也能够减轻其不良反应。

4 小结与展望

细胞胆固醇稳态的调节与胆固醇生物合成、摄取、输出和酯化密切相关^[46]。肠道菌群不仅通过调节肠道胆固醇吸收影响体内胆固醇稳态, 还通过胆汁酸代谢干扰胆固醇排泄^[33]。大量的流行病学研究发现, SQLE和胆固醇与多种不同类型癌症关系密切^[9,23-25], SQLE抑制剂也表现出很好的抗肿瘤活性^[9,12,37-41], 因此, SQLE是非常重要的标志

物分子和治疗靶标。SQLE是胆固醇合成关键酶之一, 其表达受到多种机制调控^[44]。很多研究都证实SQLE是一个癌基因, 在多种肿瘤组织中高表达, 且与预后不良有关。但也有研究发现胆固醇积聚导致SQLE的减少加速了结直肠癌的进展和转移^[30]; 在星形胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 的研究中发现, SQLE在替莫唑胺耐药GBM细胞系中的表达显著降低, 过表达SQLE能明显抑制耐药GBM细胞系的迁移和侵袭能力^[47]。SQLE与不同肿瘤发生发展的关系及机制还需深入的研究, 胆固醇代谢中间物角鲨烯的作用, 以及胆固醇作为信号分子在不同肿瘤中的作用都有待于进一步明确。SQLE抑制剂表现出非常好的抗肿瘤活性, 但其不良反应限制了临床应用。SQLE晶体结构的解析为新型低毒副作用抑制剂筛选奠定了基础。另外, 靶向SQLE-肠道菌群轴能通过调节肠道胆固醇吸收以及调节胆汁酸代谢干扰胆固醇排泄, 从而调节体内胆固醇稳态, 是一个非常具有前途的领域。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Cao W, Chen H, Yu Y, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [2] Malik D, Mahendiratta S, Kaur H, *et al.* Futuristic approach to cancer treatment[J]. *Gene*, 2021, 805: 145906.
- [3] Paukner K, Kralova LI, Poledne R. Cholesterol in the Cell Membrane-An Emerging Player in Atherogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 533.
- [4] Xu H, Zhou S, Tang Q, *et al.* Cholesterol metabolism: New functions and therapeutic approaches in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1): 188394.
- [5] Mayengbam SS, Singh A, Pillai AD, *et al.* Influence of cholesterol on cancer progression and therapy[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(6): 101043.
- [6] Jamnagerwalla J, Howard LE, Allott EH, *et al.* Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21(2): 252-259.
- [7] Tao M, Luo J, Gu T, *et al.* LPCAT1 reprogramming cholesterol metabolism promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 845.
- [8] Liu Y, Fang L, Liu W. High SQLE Expression and Gene Amplification Correlates with Poor Prognosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 4709-4723.
- [9] Sun H, Li L, Li W, *et al.* p53 transcriptionally regulates SQLE to repress cholesterol synthesis and tumor growth[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(10): e52537.
- [10] Ge H, Zhao Y, Shi X, *et al.* Squalene epoxidase promotes the proliferation and metastasis of lung squamous cell carcinoma cells through extracellular signal-regulated kinase signaling[J]. *Thorax Cancer*, 2019, 10(3): 428-436.
- [11] Qin Y, Hou Y, Liu S, *et al.* A Novel Long Non-Coding RNA lnc030 Maintains Breast Cancer Stem Cell Stemness by

- Stabilizing SQLE mRNA and Increasing Cholesterol Synthesis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(24): e2204046.
- [12] Kalogirou C, Linxweiler J, Schmucker P, *et al.* MiR-205-driven downregulation of cholesterol biosynthesis through SQLE-inhibition identifies therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5066.
- [13] Sagatova AA. Strategies to Better Target Fungal Squalene Monooxygenase[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(1): 49.
- [14] Chua NK, Coates HW, Brown AJ. Squalene monooxygenase: a journey to the heart of cholesterol synthesis[J]. *Prog Lipid Res*, 2020,79: 101033.
- [15] Zhang C, Zhang H, Zhang M, *et al.* OSBPL2 deficiency upregulate SQLE expression increasing intracellular cholesterol and cholesteryl ester by AMPK/SP1 and SREBF2 signalling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(2): 111512.
- [16] Kyle SM, Saha PK, Brown HM, *et al.* MeCP2 co-ordinates liver lipid metabolism with the NCoR1/HDAC3 corepressor complex[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(14): 3029-3041.
- [17] Qin Y, Zhang Y, Tang Q, *et al.* SQLE induces epithelial-to-mesenchymal transition by regulating of miR-133b in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(2): 138-148.
- [18] Chen W, Xu J, Wu Y, *et al.* The potential role and mechanism of circRNA/miRNA axis in cholesterol synthesis[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2879-2896.
- [19] Sharpe LJ, Coates HW, Brown AJ. Post-translational control of the long and winding road to cholesterol[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(51): 17549-17559.
- [20] Tan J, van der Stoel MM, van den Berg M, *et al.* The MARCH6-SQLE Axis Controls Endothelial Cholesterol Homeostasis and Angiogenic Sprouting[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(5): 107944.
- [21] Liu D, Wong CC, Fu L, *et al.* Squalene epoxidase drives NAFLD-induced hepatocellular carcinoma and is a pharmaceutical target[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(437): eaap9840.
- [22] Yang F, Kou J, Liu Z, *et al.* MYC Enhances Cholesterol Biosynthesis and Supports Cell Proliferation Through SQLE[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 655889.
- [23] Hong Z, Liu T, Wan L, *et al.* Targeting Squalene Epoxidase Interrupts Homologous Recombination via the ER Stress Response and Promotes Radiotherapy Efficacy[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(7): 1298-1312.
- [24] Li L, Zhang Q, Wang X, *et al.* Squalene epoxidase-induced cholesteryl ester accumulation promotes nasopharyngeal carcinoma development by activating PI3K/AKT signaling[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(7): 2275-2283.
- [25] He L, Li H, Pan C, *et al.* Squalene epoxidase promotes colorectal cancer cell proliferation through accumulating calcitriol and activating CYP24A1-mediated MAPK signaling[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8): 726-746.
- [26] Polycarpou-Schwarz M, Gross M, Mestdagh P, *et al.* The cancer-associated microprotein CASIMO1 controls cell proliferation and interacts with squalene epoxidase modulating lipid droplet formation[J]. *Oncogene*, 2018, 37(34): 4750-4768.
- [27] Mahoney CE, Pirman D, Chubukov V, *et al.* A chemical biology screen identifies a vulnerability of neuroendocrine cancer cells to SQLE inhibition[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 96.
- [28] Chanvorachote P, Petsri K, Thongsom S. Epithelial to Mesenchymal Transition in Lung Cancer: Potential EMT-Targeting Natural Product-derived Compounds[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(9): 4237-4246.
- [29] Xu F, Zhang Z, Zhao Y, *et al.* Bioinformatic mining and validation of the effects of ferroptosis regulators on the prognosis and progression of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Gene*, 2021, 795: 145804.
- [30] Jun SY, Brown AJ, Chua NK, *et al.* Reduction of Squalene Epoxidase by Cholesterol Accumulation Accelerates Colorectal Cancer Progression and Metastasis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1194-1207.
- [31] Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, *et al.* Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states[J]. *Appl Microbiol Biot*, 2017, 101(1): 47-64.
- [32] Kenny DJ, Plichta DR, Shungin D, *et al.* Cholesterol Metabolism by Uncultured Human Gut Bacteria Influences Host Cholesterol Level[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2): 245-257.
- [33] Roesler J, Leistner DM, Landmesser U, *et al.* Modulatory role of gut microbiota in cholesterol and glucose metabolism: Potential implications for atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 359: 1-12.
- [34] Li C, Wang Y, Liu D, *et al.* Squalene epoxidase drives cancer cell proliferation and promotes gut dysbiosis to accelerate colorectal carcinogenesis[J]. *Gut*, 2022, 71(11): 2253-2265.
- [35] Liu J, Luo W, Chen Q, *et al.* Curcumin sensitizes response to cytarabine in acute myeloid leukemia by regulating intestinal microbiota[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022, 89(2): 243-253.
- [36] Lytle NK, Barber AG, Reya T. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(11): 669-680.
- [37] Zhang X, Cao Z, Song C, *et al.* Cholesterol Metabolism Modulation Nanoplatfrom Improves Photo-Immunotherapeutic Effect in Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023: e2300018.
- [38] Zheng K, Hou Y, Zhang Y, *et al.* Molecular features and predictive models identify the most lethal subtype and a therapeutic target for osteosarcoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1111570.
- [39] Li J, Yang T, Wang Q, *et al.* Upregulation of SQLE Contributes to Poor Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(9): 3576-3591.
- [40] Wang S, Dong L, Ma L, *et al.* SQLE facilitates the pancreatic cancer progression via the lncRNA-TTN-AS1/miR-133b/SQLE axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13): 3636-3647.
- [41] Zhao F, Huang Y, Zhang Y, *et al.* SQLE inhibition suppresses the development of pancreatic ductal adenocarcinoma and enhances its sensitivity to chemotherapeutic agents *in vitro*[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(7): 6613-6621.
- [42] Zhang EB, Zhang X, Wang K, *et al.* Antifungal agent Terbinafine restrains tumor growth in preclinical models of hepatocellular carcinoma via AMPK-mTOR axis[J]. *Oncogene*, 2021, 40(34): 5302-5313.
- [43] Nagaraja R, Olaharski A, Narayanaswamy R, *et al.* Preclinical toxicology profile of squalene epoxidase inhibitors[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 401: 115103.
- [44] Zou Y, Zhang H, Bi F, *et al.* Targeting the key cholesterol biosynthesis enzyme squalene monooxygenase for cancer therapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 938502.
- [45] Padyana AK, Gross S, Jin L, *et al.* Structure and inhibition mechanism of the catalytic domain of human squalene epoxidase[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 97.
- [46] Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225-245.
- [47] Yao L, Li J, Zhang X, *et al.* Downregulated ferroptosis-related gene SQLE facilitates temozolomide chemoresistance, and invasion and affects immune regulation in glioblastoma[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(12): 2104-2115.

[编辑：邱颖慧；校对：杨卉]

作者贡献：

郭良琦：文献资料收集、分析、总结及文章撰写
刘亚云、盛德乔：文章指导及校对与修改