



载脂蛋白 E 在恶性肿瘤中的作用机制*

高博文^{1)**} 王 丽^{2)**} 徐 泱^{1)***}

(¹⁾ 复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科, 癌变与侵袭原理教育部重点实验室, 上海 200032; ²⁾ 复旦大学生物医学研究院, 上海 200032)

摘要 载脂蛋白 E (apoE) 是脂质代谢中的重要分子, 通过调节细胞增殖、能量代谢、氧化应激、机体固有免疫等方式, 在多种恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用, 并影响患者的治疗效果, 已成为潜在的肿瘤标志物和有潜力的治疗靶点, 对于深入理解多种恶性肿瘤的病因学, 推动恶性肿瘤的预防及开发新的治疗策略具有重要意义。本文对 apoE 的生物化学与分子生物学属性进行介绍, 并梳理 apoE 在各个癌种的发生发展中发挥的作用, 总结 apoE 与肿瘤的各种生物学特性之间的关系, 探讨其作为肿瘤标志物与治疗靶点的潜力和应用价值。

关键词 载脂蛋白 E, 恶性肿瘤, 脂质代谢, 基因多态性, 肿瘤免疫

中图分类号 R34

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0235

代谢功能异常是恶性肿瘤发生发展的重要机制之一^[1-3]。其中脂质代谢参与恶性肿瘤的发病机制也逐渐被关注^[4-7]。在众多的参与脂质代谢的分子中, 载脂蛋白 E (apoE) 具有多种亚型, 每种亚型具有不同的结构和生物学效应, 并在癌症的发生发展中扮演了不同的角色, 它是人类发现的第一个支持“在基因组中预先存在的基因可以影响癌症的进展^[8]及对免疫疗法的应答^[9]”这一假说的证据, 因而成为肿瘤遗传学领域的重大理论突破。

apoE 主要存在于乳糜颗粒 (CM)、极低密度脂蛋白 (VLDL)、中密度脂蛋白 (IDL) 和部分高密度脂蛋白 (HDL) 中, 主要由肝脏和脑合成, 单核-巨噬细胞系统、肾上腺、肾脏、骨骼、卵巢颗粒细胞和脾脏也有合成能力^[10]。脑中 apoE 的 mRNA 表达总量是肝脏的 1/3, 星形细胞是其主要合成部位^[11]。脑中生成的 apoE 的作用可能是使细胞内的脂类重新分配而保持脑环境中的胆固醇平衡。apoE 有多种受体广泛分布于全身, 且与 apoE 的亲和力不同。低密度脂蛋白受体 (LDLR) 可以识别 apoB-100 和 apoE, 因而也被称为 apoB/apoE 受体, 可以结合 LDL 及其残基、VLDL、氧化极低密度脂蛋白 (O-VLDL) 等配体, 广泛分布于肝脏、动脉壁平滑肌细胞、血管内皮细胞、淋巴-单

核细胞、巨噬细胞等部位。VLDL 受体仅对 VLDL、VLDL 残粒 (B-VLDL)、VLDL 残基等含有 apoE 的脂蛋白有高度亲和力, 广泛存在于心肌、骨骼肌和脂肪等组织。

apoE 在机体的不同代谢与免疫活动中体现出显著的多效性^[12]。其主要的生理功能包括: a. 参与激活水解脂肪的酶类, 调节机体胆固醇代谢稳态; b. 参与免疫调节^[13]及神经组织的再生; c. 作为 LDLR 的配体和肝细胞 CM 残粒受体的配体, 在细胞间与细胞器间转运脂质; d. 参与 β 淀粉样蛋白代谢; e. 抗氧化与抗炎效应^[14]; f. 调节细胞增殖、分化^[11]与死亡^[15]。apoE 也参与炎症病理、应激^[16]等多种病理生理过程, 在动脉粥样硬化、高脂血症、阿尔茨海默病、病毒性肝炎以及恶性肿瘤等疾病的发生发展中扮演重要角色。

apoE 参与多种疾病的病理过程, 炎症病理、能量代谢、氧化应激等。这些病理过程在恶性肿瘤中表现出不同的改变, 因此, apoE 可能通过多种

* 国家自然科学基金 (82073272) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 021-64041990-3233, E-mail: xu.yang@zs-hospital.sh.cn

收稿日期: 2023-06-15, 接受日期: 2024-01-18

途径参与恶性肿瘤的发生发展。本综述主要针对 apoE 的生物学特性、apoE 在多种恶性肿瘤的发病机制中的作用以及作为潜在的生物标志物和治疗靶

点的潜力等方面(表1)的研究进展进行回顾与总结(图1)^[17]。

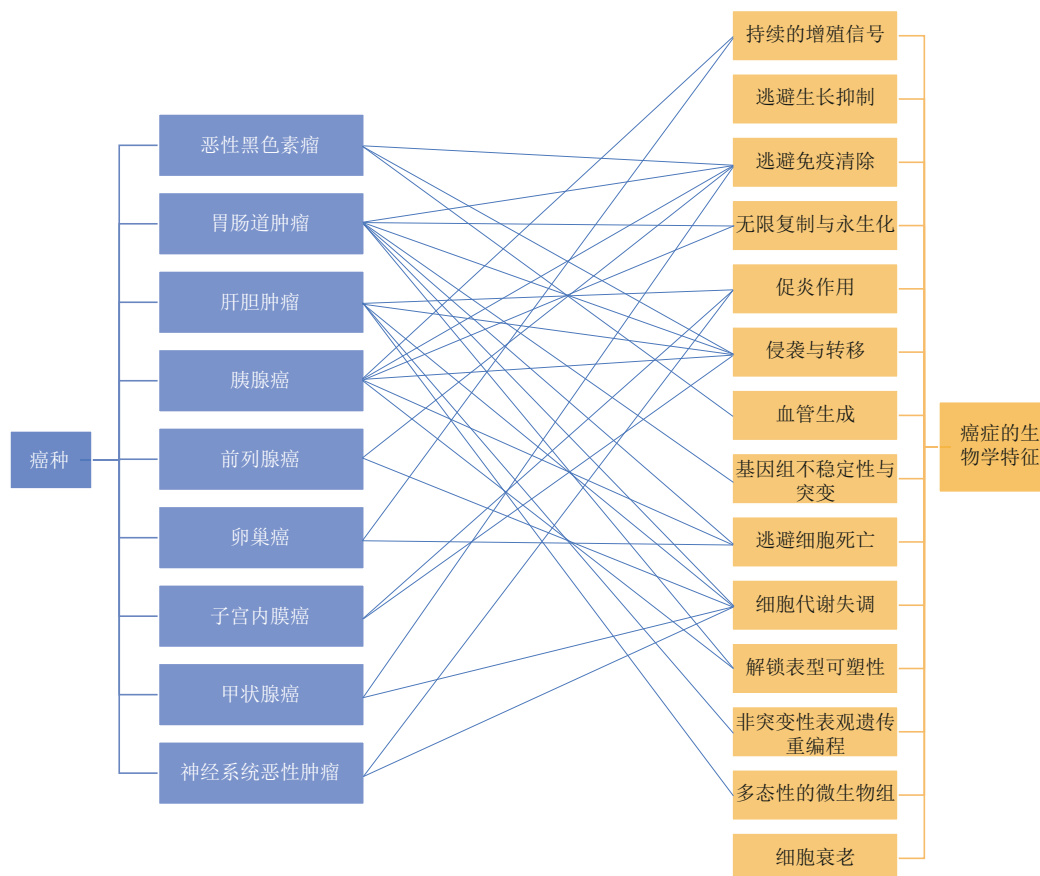


Fig. 1 The relationship between apoE and hallmarks of cancer

图1 apoE与癌症的生物学特征的关系

1 apoE的分子生物学特性

1.1 apoE的理化性质

apoE 是一种富含精氨酸的碱性蛋白质,具有两亲性。人的 apoE 由 299 个氨基酸残基组成,含有 32 个 Arg 和 12 个 Lys 残基,分子质量约为 34.1 ku。在 apoE 的分子结构中有 62% 的 α 螺旋、9% 的 β 片层、11% 的 β 转角和 18% 的无规则卷曲。apoE 包含 2 个(亦有文献称为 3 个,将弹性铰链区单独列为 1 个结构域,详见下文)结构域: N 端的 1~191 个氨基酸残基为受体结合结构域,相对而言结合脂质分子的能力很弱^[1],这部分结构域由 4 个反向平行的螺旋组成,其中 136~150 段和 Arg172 负责结合受体,142~147 段也是硫酸乙酰肝素蛋白多糖结合位点^[18];第 206~299 号氨基酸残基为脂质结合区域

而不结合受体,与 N 端 1~191 段由弹性铰链连接^[19]。因为载脂蛋白结合脂类分子而不是特定的某个分子,因而生理环境下不同的载脂蛋白分子的脂质结合状态不同。可能有一部分载脂蛋白只有 C 端结构域结合了脂质,而 N 端保持无脂状态。虽然 N 端无脂的情况下可以暴露 LDLR 结合位点,但只有 N 端结合了脂质的 apoE 可以与 LDLR 结合^[20]。

目前已知 apoE 主要包含 3 种亚型,分别为 apoE2、apoE3 和 apoE4^[21]。3 种 apoE 亚型之间有细微的一级结构差别(图 2^[8]),在 apoE2 中,第 112 和第 158 号氨基酸位点上为半胱氨酸残基,而在 apoE3 中第 158 号的半胱氨酸被精氨酸替代^[22],apoE4 的第 112 和 158 号位点上均为精氨酸^[23]。3 种亚型之间的结构差异一方面源于一级结构差异,另一方面源于不同的糖基化方式,并且在同一个个

C端	————— 112	————— 158	————— N端
apoE2	Cys	Cys	
apoE3	Cys	Arg	
apoE4	Arg	Arg	

Fig. 2 The difference of the structures of 3 subtypes of apoE

图2 3种apoE亚型分子结构差异示意图

体中, 不同的合成部位、不同体液中的 apoE 糖基化方式也不同^[15]。相比较于 apoE3 和 apoE2^[24], apoE4 的 C112R 使得 E109 与 R112 之间产生了一个新的盐桥, 导致 R61 的侧链暴露出来, 与 E255 相互作用^[23], 使 apoE4 的分子结构中 C 端与 4 个螺旋束之间^[25]比 apoE2 和 apoE3 更紧凑^[26], 氨基酸点突变实验结果显示这一相互作用对于 apoE4 的 VLDL 偏好性至关重要^[27], 从结构生物学的角度来看, 这种相互作用可能对 apoE4 分子中的外展螺旋结构起到一定的稳定作用^[28-30], 使其更易于结

合体积较大(直径 30~80 nm)的富含甘油三酯的 VLDL 分子和其他曲率较小的脂蛋白颗粒, 而 apoE3 和 apoE2 则优先与直径小至 9~16 nm 的球状 HDL 分子相结合, 该分子富含磷脂和以 apoAI 为主的表面蛋白^[31]。

1.2 apoE的分子相互作用

1.2.1 与小分子的相互作用和可成药性

有研究组提出一种药物策略, 用小分子(“结构矫正器”)破坏 apoE4 的 Arg61-Glu255 键可以使其结合偏好由 VLDL 转向 HDL^[32], 成为功能上的类 apoE3 分子。已被提出的小分子包括 GIND-25 (偶氮胭脂红 G, C28H19N3O6S2.Na, CB4337528, 25641-18-3)、GIND-105 (3-butyl-1-ethyl-5-[2-(3-sulfobutylbenzo[1,3]oxazolin-2-ylidene)-ethylidene]-2-thioxo-imidazolidin-4-one potassium salt, C22H28KN3O5S2, 77418-33-8)^[33]以及 CB9032258 (N-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1-phthalazinyl)-acetamide, 一种二氮杂萘酮衍生物)^[32]等(图3)。

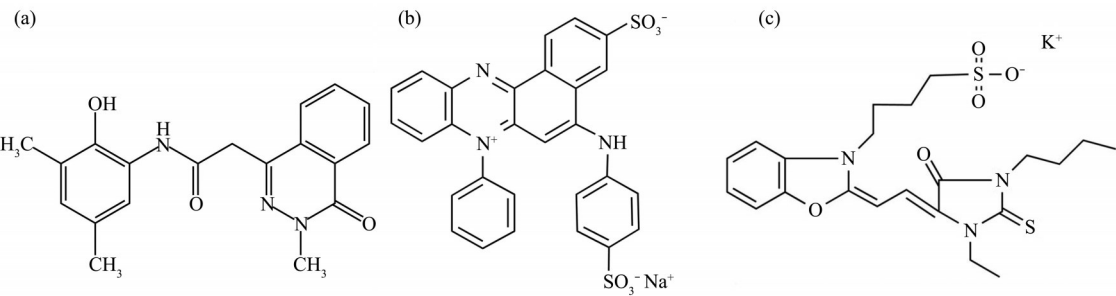


Fig. 3 The molecular structures of “structure correctors”

图3 小分子“结构矫正器”的分子结构

(a) CB9032258 (N-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1-phthalazinyl)-acetamide); (b) GIND-25, CAS 号: 25641-18-3; (c) GIND-105, CAS号: 77418-33-8。

1.2.2 与其他大分子的相互作用

多种 apoE 受体广泛分布于全身, 且与 apoE 的亲合力不同。肝细胞中的线粒体 F1-ATP 酶的 α 亚基和 β 亚基与含 apoE 的脂蛋白也有高亲和力^[34], 可能在细胞内不同细胞器之间或细胞器内的 apoE 或含 apoE 的脂蛋白运转中发挥作用。此外, 在蛋白质相互作用网络数据库中的检索结果显示, apoE 还可能与载脂蛋白 A1 (apoA I)、载脂蛋白 B (apoB)、肝细胞受体蛋白 1 (LRP1)、肝细胞受体蛋白 8 (LRP8) 等蛋白质间存在相互作用。

1.3 apoE的进化生物学与分子流行病学

apoE 的多态性分布有显著的种族差异和地理特征^[35]。尽管分子进化研究认为 apoE4 亚型是最早出现的祖先基因^[36], 但是在全世界范围内的自然人群中, apoE3 的基因频率最高, 为野生型^[37]。现有研究推测这种演化是由于环境与人类生活方式发生改变, 以应对新的饮食方式和对感染性疾病的易感性变化^[38-39]。但在不同人群中报道的基因频率从新几内亚人中的 0.356 到印度人中的 0.968^[40]不等; apoE 的多态性分布还与纬度、紫外线强度

和肤色有关^[41]，这一现象在恶性黑色素瘤的研究中具有重要意义。欧洲人ε4等位基因频率从北到南呈下降趋势的分布。亚洲人ε4频率低，相比之下，非洲人及巴布比亚和新几内亚ε4频率高。

Table 1 The summary for the relationships between apoE and cancer
表1 apoE与恶性肿瘤之间相关性汇总

癌种	研究对象			研究结论及应用价值	参考文献
	体外：细胞/分子	动物	人体		
胃癌	√		√	通过激活PI3K-Akt通路促进肿瘤细胞迁移；可以作为肿瘤侵袭转移的生物标志物	[42-43]
结肠癌			√	参与癌症的进展、转移并影响预后：高表达提示预后不良	[44]
	√		√	通过调节PI3K/Akt/mTOR通路改变细胞极性，促进肿瘤进展并抑制凋亡	[45-46]
		√	√	饮食习惯影响不同apoE亚型的微卫星稳定性介导肿瘤发生	[47-53]
肝细胞癌	√		√	是HBV感染的必要条件并与促进/介导患者免疫抑制，且apoE3携带者进展为肝硬化风险更高	[54-56]
	√		√	是HCV病毒包膜的重要组成成分，是病毒感染细胞的重要环节	[57-66]
	√	√	√	apoE表达下调参与肝细胞的恶性转化，可能是HCC发生的早期分子生物学事件；具有成为肿瘤标志物及治疗靶点的潜力	[67-70]
胆道恶性肿瘤			√	基因型及单核苷酸多态性（SNP）与肿瘤发生的风险和部位有关	[71]
恶性黑色素瘤		√	√	apoE的分子亚型可以影响患者预后与免疫疗法应答情况：apoE4型者肿瘤进展慢，免疫疗法应答强	[8]
胰腺癌			√	参与肿瘤的发生发展与侵袭转移，对患者预后具有潜在预测价值	[72-74]
	√	√	√	通过ERK1/2通路参与细胞周期转换和上皮-间质转化，影响肿瘤细胞增殖、凋亡与侵袭转移	[75-77]
前列腺癌			√	部分研究没有显示出apoE与前列腺癌之间具有相关性	[78-79]
	√	√	√	与肿瘤的临床评分、激素依赖性等特征有关	[80]
			√	不同亚型apoE可通过调节胆固醇代谢影响不同人种前列腺癌发病率	[81-82]
	√		√	肿瘤细胞通过分泌apoE促进免疫细胞衰老实现免疫抑制，并与患者的预后不良有关	[83]
卵巢癌			√	在多种（但不是所有）卵巢癌中发现高表达，具有成为肿瘤标志物的潜能	[84]
	√		√	表达升高参与STATs通路的激活，是潜在的治疗靶点	[85]
	√		√	与细胞周期有关，维持肿瘤细胞的生存与增殖	[86]
	√		√	影响已出现腹腔积液的卵巢癌患者治疗效果，高表达者对化疗药物更敏感，预后较好	[87-88]
子宫内膜癌	√		√	表达升高与肿瘤细胞低水平分化有关，可能是肿瘤分化的晚期分子事件；对肿瘤的侵袭转移能力有影响	[89-90]
甲状腺癌			√	与肿瘤的分期、种族、年龄、淋巴转移、组织学亚型和分化程度等有关	[91-92]
神经系统恶性肿瘤	√		√	与胶质母细胞瘤、脑膜瘤和星形细胞瘤等多种神经系统恶性肿瘤有关，是潜在的生物标志物和治疗靶点	[93-96]
肺癌	√		√	具有成为肿瘤标志物的潜力	[97-99]
鼻咽癌			√	高表达可促进肿瘤细胞的增殖和迁移，是潜在的肿瘤标志物	[100]

2 apoE与恶性肿瘤关系

2.1 apoE与胃肠道肿瘤

apoE的mRNA和蛋白质可在人类全肠道中被检测到。在正常人的肠道免疫细胞中，结肠固有层

的巨噬细胞比小肠的巨噬细胞表达更多的apoE，而小肠中数量最多的apoE阳性细胞是树突状细胞（DCs）和淋巴滤泡生发中心的巨噬细胞；在胃肠道上皮细胞中，胃主细胞、一些肠上皮化生部位和一些含颗粒的内分泌细胞也表达apoE^[101]。

多项研究证实, apoE在胃肠道恶性肿瘤的侵袭和转移的过程中起关键作用。一项研究发现, 约半数患者的胃癌组织中 apoE 过表达, 组织中 apoE 的 mRNA 水平升高与肿瘤的侵袭浸润深度、淋巴结转移情况和分期呈正相关, 尤其是淋巴结转移灶比原发灶的癌细胞中表达更高, 提示其作为肿瘤转移的生物标志物的临床应用潜能^[42]。另外, 该研究中约 2/3 的患者组织中也出现了载脂蛋白 C1 (APOC1) 过表达的现象^[42], 而 apoE 和 APOC1 同时高表达的现象在甲状腺癌中也被观察到过^[91]。有研究发现, 肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 是胃癌肿瘤微环境中唯一表达载脂蛋白的免疫细胞群, M2 巨噬细胞通过外泌体实现 apoE 的细胞间转移, 激活胃癌细胞中的 PI3K-Akt 信号通路, 重塑细胞骨架, 促进肿瘤细胞迁移^[43]。

结肠癌 (CRC) 组织中 apoE 高表达与患者总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS) 不佳有关, 是 II 期和肝转移的 CRC 患者预后不良的独立危险因素^[44]。有研究者认为, apoE 的表达水平与 DNA 的修复功能有关, 这种相关性使其具有提示 I、II 期 CRC 预后的价值^[45-46]。肿瘤组织中 apoE 的过表达与结直肠癌的进展和转移有关。在具有肝转移的结肠癌患者中, 正常黏膜组织、原发灶 (PC) 和肝转移灶 (CLM) 中的 apoE 表达依次增加^[44]。在癌灶中可观察到 apoE 染色强阳性的巨噬细胞围绕于肿瘤区域^[101]。在体外实验中, apoE 可以改变人类结肠腺癌细胞系 HT29 的细胞极性, 并影响 β -catenin 的亚细胞定位, 使其从细胞质中转移到细胞间相互黏附的位置, 因而推测巨噬细胞分泌的 apoE 可能对上皮组织的完整性和细胞形态维持有重要作用^[101]。apoE 可以通过调节 PI3K/Akt/mTOR 通路改变细胞极性^[46], 促进肿瘤进展, 抑制结肠癌细胞凋亡^[45]。另有一系列研究进一步讨论了不同亚型的 apoE 与 CRC 的关系。apoE 是胆汁酸和脂质代谢以及胰岛素发挥作用的重要环节^[102-103], 考虑到上述机制在 CRC 发病中的关键作用^[104], apoE 的基因型差异可改变 CRC 的发病风险, 该领域研究尤其具有营养学意义^[105], 其中 apoE3/3 型的人群患 CRC 的风险最低^[47]。一项临床研究发现, 缺乏 apoE3 等位基因 (即基因型为 apoE2/2、apoE2/4 和 apoE4/4) 的老年人群 CRC 发病风险更高, 而且未应用非甾体类抗炎药 (NSAIDs)、体重指数 (body mass index, BMI) 和饮食习惯 (典型的西方饮食结构) 对该群体的 CRC 发病贡献更大^[48]。

另外, apoE 的基因型对 CRC 的发病风险和预后的影响是性别依赖式的, 在男性群体中, apoE2/3 型者比 apoE3/3 型者罹患 CRC 的风险更高, 但在女性群体中没有发现这种关联^[47]。apoE 基因型还与 CRC 的基因组稳定性有关, 载脂蛋白异构体可调节高红肉消费者中微卫星高度不稳定性 (MSI-H) 和微卫星稳定/低的 (MSS/L) CRC 的风险。红肉摄入可以通过多种机制促进 CRC 发生^[49-52], 来自红肉的血红素和 N-亚硝基化合物 (NOCs) 可导致细胞氧化损伤和 DNA 加合物的形成, 但当细胞中表达 apoE4, 诱导促生存和增殖的信号, 使细胞避免周期停滞, 给 DNA 修复机制带来巨大压力^[53]。在非 apoE4 携带者中, 2~4 次和超过 4 次/周的红肉摄入与错配修复机制完善 (微卫星稳定/低, 即 MSS/L) 的 CRC 有关, 而与对照组相比, 在 apoE4 等位基因携带者中, 4 次/周或更多的红肉摄入与错配修复机制缺陷 (微卫星不稳定, 即 MSI-H) 的 CRC 有关^[53]。

2.2 apoE与肝脏和胆道系统肿瘤

肝细胞癌 (HCC) 是全球癌症死亡的第三大原因, 其家族性聚集已被证明是一种普遍现象^[106-109], 这意味着遗传因素在 HCC 发病中发挥重要作用。目前已在数个 HCC 家系中发现了若干种高表达蛋白质, 主要包括脂蛋白家族 (apoA1、apoA2、apoC3、apoE) 和血清淀粉样 A 蛋白 (SAA) 等^[110]。尽管在不同的研究中, 关于 apoE 在 HCC 的发生中所起的作用得出的结论有时候是矛盾的。

apoE 通过多种机制参与了 HCC 的发生发展, 包括影响慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、肝硬化等癌前疾病、病变的间接效应和参与细胞恶性转化的直接效应。

a. apoE 与病毒性肝炎: 乙型肝炎病毒 (HBV) 感染和丙型肝炎病毒 (HCV) 感染是中国 HCC 发生的最重要病因。大量研究显示, apoE 是 HBV 感染肝细胞的必要条件^[55]。apoE 是 HCV 病毒的重要组成部分, 在 HCV 病毒的成熟及感染肝细胞的过程中起决定性作用^[57-64], 并保护 HCV 病毒免受宿主系统免疫的监视^[111]; 在 HCV 相关的 HCC 中可见 apoE 高表达^[112]。apoE 的基因型与表达水平还与病毒性肝炎的进展和结局有关^[18, 113-117], 可以影响慢性病毒性肝炎患者发生肝硬化和 HCC 的风险^[54], 还可能与 HBV 相关的 HCC 患者的免疫抑制状态有关^[56]。

b. apoE 低表达与肝细胞的恶性转化有关: 体外实验结果表明, 金属镉 (Cd) 可以通过介导 *apoE* 基因启动子区域甲基化下调 *apoE* 的表达, 诱导肝细胞的恶性转化, 增强细胞侵袭性, 该过程在一定程度上可以被 DNA 脱甲基化药物诱导的 *apoE* 重新表达逆转^[67-68]。各种原因导致的肝脏脂肪变性是 HCC 发病中的重要环节, 一项研究对 HCC 患者的肿瘤组织进行了蛋白质组学分析, 重点关注载脂蛋白的表达情况, 结果显示, 大部分患者的肿瘤组织中 *apoE* 的蛋白质水平 (可能包含水杨酸酯化的 *apoE*) 增加, 但其基因表达和血清水平没有升高, 提示 *apoE* 在肿瘤组织中的积累可能与分泌过程异常有关^[118]。*apoE* 和 RAS 家族蛋白成员在 HCC 中直接或通过铁蛋白重多肽 1 密切相关, 共同在 HCC 的发生发展中发挥重要作用^[119]。一项生物信息学研究旨在寻找肝硬化与 HCC 之间共有的分子生物学事件, 确定了 4 个枢纽基因, 包括 *apoE*、*TTR*、*CLU* (参与正向调节神经纤维缠结、胆固醇反向运输、血小板脱颗粒反应和免疫应答) 和 *apoA1* (参与胆固醇的反向运输、血小板脱颗粒和体液免疫反应, 以及免疫效应器过程的负调控途径), 这也证实了脂代谢在 HCC 早期即存在显著异常, 对于肿瘤早期的治疗策略研究具有重要意义^[69]。转录因子 c-Myc 参与了人类基因组多达 15%~20% 的基因调控, 在大多数 HCC 中过度活跃。一项以小鼠为研究对象的研究基于质谱的蛋白质组学方法, 发现视黄醇结合蛋白 4、转甲状腺素、主要尿蛋白家族、*apoE* 和谷胱甘肽过氧化物酶均受 c-Myc 调节, 这些蛋白质的编码序列包含 c-Myc 的结合位点^[120]。一项血清蛋白质组学研究报告了与未转移的 HCC 患者相比, 肝内转移的 HCC 患者血清中 *apoE* 下调了超过 50%^[70], 尽管由于 *apoE* 本身即血清中的高丰度蛋白质, 研究者并未进一步验证 *apoE* 作为 HCC 转移的生物标志物的临床应用价值, 但该结果仍然提示 *apoE* 可能以某种机制参与了 HCC 转移的过程。考虑到肝脏是机体的代谢中心, 而 *apoE* 是脂代谢中的关键分子之一, 脂代谢异常在 HCC 发生发展过程中扮演了重要角色, 可以推测在 NAFLD 及非酒精性脂肪型肝炎 (NASH) 的研究中, *apoE* 可能是重要的切入点, 但现阶段尚缺乏相关研究。

分子流行病学研究发现, *apoE* 及其受体与包括胆囊癌、胆管癌和 Vater 壶腹癌等胆道恶性肿瘤有关, 其中 *apoE4* 的单核苷酸多态性 (SNP)

(rs440446) 显著增加男性的胆道恶性肿瘤发病风险, *apoE* 的受体 LDLR4 的 SNP (rs1003723) 与两性的胆管癌发病风险升高有关, 作用机制存在多种可能性, 一方面为脂代谢异常导致的胆道结石的增加, 而长期存在的结石的机械性刺激与胆道恶性肿瘤发病风险有关, 即 *apoE* 的基因型导致的癌前疾病风险增加, 另一方面为 *apoE* 在氧化应激、炎症反应等过程中直接发挥作用。这两种可能的机制与胆道肿瘤的流行病学和分子特征的解剖学位点差异提示的病因学异质性一致^[71]。

2.3 apoE与黑色素瘤

apoE 的研究为恶性肿瘤领域带来了巨大的理论突破。传统的恶性肿瘤分子诊断与肿瘤生物学研究多聚焦于肿瘤本身, 肿瘤标志物和靶点分子驱动的治疗方案制订也多以肿瘤本身为研究对象。但 2020 年的一项研究在小鼠和人体内证实携带不同亚型 *apoE* 基因的个体恶性黑色素瘤的生长和扩散的情况不同。携带 *apoE4* 的个体肿瘤进展最慢, 对免疫疗法的应答最强, 生存期最长, *apoE3* 的个体次之, 而 *apoE2* 则与 *apoE4* 相反^[8]。这是人类首次发现基因组中预先存在的遗传基因可以影响恶性肿瘤的进展和患者预后, 为基于遗传背景差异的恶性肿瘤个体化诊疗开辟了全新的研究领域。此前, 曾有文献报道 *apoE* 对恶性黑色素瘤具有抗血管生成和抑制转移的作用^[121], 研究者推测 *apoE* 的基因型对恶性黑色素瘤患者肿瘤进展和预后的影响与不同亚型 *apoE* 分子与受体亲和力不同有关。

2.4 apoE与胰腺癌

早年的多个组学研究已经发现血清 *apoE* 是较有潜力的胰腺癌生物标志物^[72-73]。临床研究表明, *apoE* 参与了胰腺癌的发展, 中晚期和淋巴结转移灶组织中的 *apoE* 表达水平更高, 肿瘤的恶性程度更高^[74]。在多个亚型中, *apoE2* 可通过影响 ERK1/2 调控胰腺癌细胞的增殖、凋亡、上皮-间质转化 (EMT) 等生物学过程。组织中较高水平表达的 *apoE2* 可以通过 LRP8 受体诱导 c-Myc 与 p21 (Waf1) 启动子的靶基因序列相结合, 降低 p21 (Waf1) 的活性, 抑制靶基因的转录, 并诱导 ERK1/2 的磷酸化以激活 c-Myc, 促进细胞周期蛋白 B1 和 D1、CDC2 的表达, 进而调控细胞 G1/S 期和 G2/M 期转换, 促进胰腺癌细胞增殖^[75]; 同时, *apoE2* 可通过磷酸化 ERK1/2/CREB 信号通路级联调控 Bcl-2 在线粒体的表达和定位, 使胰腺癌细胞的可以逃避线粒体凋亡^[76]; 细胞和动物实验结果

表明, apoE2 可通过 ERK1/2 通路促进胰腺癌细胞的上皮-间质转化并分泌金属基质蛋白酶 (MMP) 2/9, 增强癌细胞的侵袭转移能力^[77]。在胰腺导管腺癌中, 肿瘤组织中浸润的 TAMs 和外周血的单核细胞中较高水平的 apoE, 诱导肿瘤细胞表达抑制性免疫分子, 而且较高的血清 apoE 水平与患者的生存率降低有关^[122]。

2.5 apoE与前列腺癌

很多研究表明, apoE 与前列腺癌之间具有复杂的相关性, 不同的研究得出了截然相反的结论。一部分的临床研究没有发现 apoE 的基因型与前列腺癌的病理学特征和临床事件之间的相关性^[78-79]; 但有体外的细胞系实验发现, 在未分化的激素难治性人类前列腺癌细胞系 PC-3 中 apoE 的 mRNA 高表达, 而且与癌细胞在裸鼠中的致瘤能力有关, 并通过进一步的临床研究验证了 apoE 的表达与 Gleason 评分、激素非依赖性以及局部和远处侵袭性直接相关^[80]。而在支持 apoE 与前列腺癌之间存在关联的研究中, 关于不同等位基因的作用也存在争议。一方面, 有临床研究显示, apoE3 纯合子是前列腺癌易感性和高 Gleason 评分的潜在风险因素, 而 apoE4 是风险降低因素^[123]。另一方面, 也有研究发现, 在前列腺癌患者中 apoE4 的基因频率显著增加, 提示其为风险因素^[124]。一项体外的细胞系研究显示 apoE3/3 和 apoE3/4 基因型的前列腺癌细胞呈低侵袭性, 而 apoE2/4 基因型的细胞表现出高侵袭性, 机制研究认为与胆固醇稳态有关, 且在 apoE2/4 杂合子基因型中 apoE4 占据主导地位^[125]。一项多国生态学研究发现, 人群中 apoE4 流行率、人均 GDP 和营养摄入是前列腺癌发病率和死亡率的重要影响因素: 其中 apoE4 是风险因素, 可以升高胆固醇水平, 而谷物摄入会降低血清胆固醇水平, GDP 可以影响饮食习惯。同时包括这三种因素的 apoE4-饮食-GDP 假说可能可以解释非裔美国人患前列腺癌的较高风险^[81], 而且也在一定程度上与流行病学的调查结果相吻合: 在美国, 黑人群体中 apoE4 的基因频率大约是白种人的 2 倍, 相应地前列腺癌的发病率也是 2 倍左右^[82]。另外, 有证据表明 apoE 的基因型与性激素疗法抵抗的前列腺癌的局部复发无关^[126]。最新研究表明, 前列腺癌细胞可通过分泌 apoE 与微环境中中性粒细胞表面表达的髓系细胞触发受体 2 (TREM2) 结合, 促进细胞衰老, 增强其免疫抑制的能力, 与前列腺癌患者的预后不良有关^[83]。这些相互矛盾的研究

结论表明, apoE 与前列腺癌之间的关系相当复杂, 并且可能通过营养结构等代谢因素发挥间接作用, 而这样的特点和可能的机制在其他的癌种如结肠癌中亦有讨论; 另外一个导致这些研究结果不一致的可能原因是地理和种族因素, 前列腺癌的发病率、apoE 各等位基因的基因频率分布以及人体的糖脂代谢特征都与地理和种族高度相关, 类似的情况在乳腺癌的研究中也有发生。

2.6 apoE与卵巢癌

针对临床样本的研究发现, apoE 在多种卵巢恶性肿瘤中高表达^[84], 例如卵巢浆液性癌、透明细胞 (腺) 癌、卵巢子宫内膜样 (腺) 癌和卵巢黏液性腺癌等多种组织学亚型, 对基因表达模式的分析表明其与 STAT1、STAT3 的激活有关, 而 STATs 的激活被认为是卵巢癌发生的过程中重要的分子生物学事件^[85], 考虑到在多个通路共存的角色, apoE 可能是一个有潜力的治疗靶点。体外实验结果显示, 在表达 apoE 的卵巢癌细胞系 OVCAR3 中沉默 apoE, 会导致其 G2 期细胞的细胞周期停滞和细胞凋亡, 说明 apoE 对于维持癌细胞生存和增殖非常重要^[86], 但与此同时, 并不是所有的卵巢癌细胞系均表达 apoE (例如 SKOV3、OV90 和 CAOV3), 提示 apoE 在卵巢癌细胞的生命活动中发挥作用的机制复杂。临床研究发现, 在诊断时出现腹腔积液的患者中, 细胞核中 apoE 的表达与较好的疗效明显相关^[88], 表达 apoE 的肿瘤细胞对化疗药物更敏感^[87], 但总体而言, apoE 仍应属于分泌蛋白和细胞质蛋白, 引起这种核易位现象的机制及其生物学意义有待深入研究。

2.7 apoE与子宫内膜癌

有研究报道子宫内膜腺癌组织中的 apoE 水平与肿瘤的分化程度有关, 其中低分化的肿瘤组织 apoE 表达远高于中分化和高分化的肿瘤组织, 因而推测 apoE 的表达增加可能代表了分化好的子宫内膜腺癌向分化差的子宫内膜腺癌发展的一个晚期事件^[89]。有研究表明, apoE 可通过激活 ERK/MMP9 信号通路、上调 p-ERK 的表达并影响其在细胞内的分布, 促进子宫内膜癌细胞的迁移^[90]。通过比较三个基因亚型与子宫内膜增生和子宫内膜癌的关系, 有研究发现, apoE2 与两种病变的同时发生有关, 并推测可能的机制是在三种亚型中 apoE2 具有最强的抗氧化和抗炎活性, 抑制了氧化应激对癌前病变的进展和恶性转化的抑制作用^[127]。

2.8 apoE与甲状腺癌

生物信息学研究发现, apoE可在甲状腺乳头状癌组织中高表达, 且与肿瘤的分期、种族、年龄、淋巴结转移和组织学亚型有关, 且 apoE 高表达的甲状腺癌患者预后较好^[91]。一项研究发现, 甲状腺癌中 apoE 的相关基因主要集中在胆固醇代谢和 PPAR 信号通路中, 且 apoE 与 APOC1、APOC1P1 (载脂蛋白 C1 假基因 1^[128])、APOC2、HSD17B14 (羟基类固醇 17 β 脱氢酶 14)、PLTP (磷脂转移蛋白^[129-130]) 和 PAPLN (蛋白聚糖样硫酸糖蛋白) 有较强的共表达关系^[91]。然而, 此前有临床病理学研究报告, apoE 的 mRNA 在正常的甲状腺组织、甲状腺乳头状癌和滤泡癌中水平都很低, 仅在未分化癌 (间变性癌) 中高表达, 而蛋白质则在滤泡癌和腺癌中表达水平很低, 高表达罕见于乳头状癌、广泛见于未分化癌, 据此认为 apoE 的高表达是甲状腺未分化癌的典型特征^[92]。但是, 后者的研究对象为日本人群, 两个研究相互矛盾的结论可能与研究对象的地理和种族不同有关, 需要经过进一步的研究确认。另有一项研究发现, 甲状腺乳头状癌组织中 apoE 的蛋白质表达水平也影响肿瘤中浸润的免疫细胞的组成, 组织中 apoE 的表达水平与 B 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、中性粒细胞和 DCs 浸润呈正相关性, 提示 apoE 在肿瘤免疫中扮演了重要角色, 但具体以何种方式、产生何种效应有待进一步研究分析^[131]。

2.9 apoE与神经系统肿瘤

脂代谢在神经系统疾病的发生机制中扮演重要角色。apoE4 是已知最强的阿尔茨海默病遗传危险因素^[132], 随着对其生物学功能认识的不断深入, 发现 apoE 与神经系统恶性肿瘤的发生也密切相关。在胶质母细胞瘤的研究中, 发现 apoE 参与了向肿瘤细胞输送脂质和坏死区的巨噬细胞回收脂质的过程, 使得 apoE 介导的脂质输送成为脑瘤的一个新的潜在治疗靶点^[93]。蛋白质组学研究显示, apoE 可能是脑膜瘤和胶质细胞瘤疾病进展的标志物^[94]。临床病理研究证实了 apoE 在星形细胞瘤和胶质 (母) 细胞瘤诊断中的应用价值, 尤其是对于分化较好的星形细胞瘤, 但是在其他组织学类型上存在一定的分歧: 有研究报道在混合型少突胶质细胞瘤和具有胶质分化的髓母细胞瘤中, 星形细胞组分可 apoE 免疫组化阳性, 少数上皮瘤病例显示出微弱的核周围免疫染色, 而在少突胶质细胞瘤、脉络丛乳头瘤、血管母细胞瘤、原发性恶性淋巴瘤、神经

元瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤和颅咽管瘤均为 apoE 阴性^[95]; 也有研究报道在脑膜瘤和髓母细胞瘤中也发现 apoE 的大量表达^[96]。鉴于神经系统恶性肿瘤组织学类型的复杂性, 也许需要更大样本的临床和基础研究来阐明 apoE 的临床意义。

2.10 其他

有个别研究报告了 apoE 与非小细胞肺癌^[97-98]和肺腺癌^[99]的相关性, 提示了其作为肿瘤标志物的预后预测潜力。通过细胞实验和临床研究发现, apoE 过表达可促进鼻咽癌细胞的增殖和迁移侵袭能力, 而且在鼻咽癌患者外周血中可见升高, 也是有潜力的肿瘤标志物^[100]。

3 载脂蛋白E在肿瘤免疫中的作用

apoE 可参与先天性和适应性免疫应答, 其生物效应具有显著的多效性。apoE 可以抑制 T 淋巴细胞的增殖^[133]与中性粒细胞的激活^[134], apoE 基因敲除的小鼠模型实验结果显示, apoE 可通过降低抗原提呈细胞 (APCs) 上免疫刺激蛋白的密度来抑制 T 淋巴细胞的活化^[135], 通过增加一氧化氮 (NO) 生成来调节巨噬细胞功能^[136-137], 并且可以由 APCs 分泌, 以捕捉局部的脂质抗原, 通过受体介导的摄取进入细胞的含有 CD1 分子的内体结构, 促进脂质类抗原提呈至 DCs^[138]和自然杀伤性 T 细胞 (NKT)^[139-140]。apoE 的亚型也对机体的免疫反应有调节作用, 对小鼠模型的研究发现, 携带 apoE4 的个体比 apoE3 的个体表现出更强的炎症反应, 体内表达的炎症因子 (如 TNF- α 、IL-6 和 IL-12p40) 升高^[141-142]。apoE 对炎症的调节效应还具有性别差异。携带 apoE4 的雄性小鼠体内的巨噬细胞反应性比携带 apoE3 的个体更强, 而这种现象没有在雌性小鼠中观察到, 研究者推测这个现象可能与雄激素受体对睾酮的敏感性不同有关^[143]。睾酮和雌激素等性激素也可以通过 apoE 介导的发挥抗炎效应^[144], 在携带 apoE4 基因的小鼠中, 双氢睾酮的抗炎效应明显低于携带 apoE3 基因型的个体^[145]。除了调节免疫系统外, apoE 的合成与分泌还受到免疫系统的调节, 被抗原提呈激活的 T 淋巴细胞释放的 γ 干扰素 (IFN- γ) 可以抑制巨噬细胞的 apoE 表达^[146]。

apoE 在抗肿瘤免疫应答的过程中扮演着复杂的角色, 已报道的关于 apoE 的研究得到了一些相互矛盾的结果。在促进抗肿瘤免疫应答方面, 有研究报道, apoE 可以通过作用于骨髓来源的免疫抑

制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 表面的 LRP8 受体促进 MDSCs 凋亡, 降低 MDSCs 丰度, 进而减轻其对 CD8⁺CTLs 的抑制作用, 增强机体的抗肿瘤免疫应答强度^[9], 影响恶性肿瘤的进展并增强机体对免疫疗法的应答。

在抑制抗肿瘤免疫应答方面, apoE 可以抑制 IL-2 的分泌、抑制淋巴细胞增殖, 在小鼠体内发现, apoE 可以通过低密度脂蛋白受体 (LRP) 和 NF- κ B 信号诱导肿瘤细胞表达 CXCL1 和 CXCL5, 导致免疫抑制, 降低生存率^[122]。apoE 也是 TAMs 发挥促肿瘤侵袭的关键功能分子^[43], 动物实验表明, 敲除 apoE 可以减少结肠癌肿瘤组织内浸润 M2 型巨噬细胞, 尤其是 C1QC⁺和 CCR2⁺的亚群, 抑制肿瘤的发展, 而且应用抗 apoE 抗体可以增强结肠癌、胃癌和肝细胞癌小鼠模型中抗 PD-1 抗体的疗效^[147]。应用小鼠恶性黑色素瘤细胞系构建的小鼠肺部转移性恶性肿瘤模型的研究表明, 相较于野生型小鼠, 敲除 apoE 的小鼠中肿瘤转移率降低, 肿瘤组织中 NK 细胞的数量增加并表现出更强的细胞毒性^[148]。有一些肿瘤细胞可以合成分泌 apoE, 通过 TREM2 作用于微环境中的髓系细胞, 诱导其衰老, 进而增强其免疫抑制能力^[83]。

4 展 望

现阶段, 有关 apoE 在肿瘤相关的免疫学生物过程中的研究非常有限, 主要集中在参与炎症调节和参与抗肿瘤免疫应答的调节方面。然而研究人员已经在其他多种疾病中发现 apoE 参与了免疫调节的证据, 而且其角色非常复杂。有研究表明, 与健康人相比, 活动性系统性红斑狼疮患者体内 apoE 的血清水平上调, 与抗 dsDNA 抗体及 IL-6、IFN- γ 和 IL-10 呈正相关, 且在糖皮质激素治疗后, apoE 及上述炎症因子的水平均呈下降趋势^[149]。然而一项旨在描绘狼疮肾炎的免疫学全景的单细胞与时空转录组学研究发现, apoE⁺的单核细胞表现出抗原提呈能力受损以及 IFN- α 、IFN- γ 分泌下降的特征, 提示这群单核细胞可能是对狼疮肾炎有益的细胞亚群^[150]。上述结果表明, 表达在不同部位的 apoE 对于局部或全身的免疫系统的调节作用不同, 为未来开发以 apoE 为靶点的精准诊疗策略提供了可能性。还有研究表明, 尽管具有抑制 T 淋巴细胞增殖的效应, 但 apoE 可以逆转脓毒症导致的肝脏中 T 淋巴细胞的凋亡和坏死, 并促进血清中多种 Th1 细胞因子水平的升高和 IL-4 的降低^[151]。以小鼠为研究对

象的实验表明, 在携带不同 apoE 亚型的小鼠中, 携带 apoE4 者的小胶质细胞激活对神经元造成的旁观者损伤最大, 携带 apoE2 者最小^[152]。且应用脂多糖激活小鼠的先天性免疫反应时, 原发性星形胶质细胞分泌的细胞因子具有 apoE 依赖性差异, 而这种差异在携带 apoE2 基因的小鼠中最为显著, 且与 NF- κ B 亚基的活性有关^[153]。随着对 apoE 的分子结构和生物学效应的深入理解, 对其在多种恶性肿瘤的发生发展中扮演的角色已经有了越来越多的认识, 也促进了对其应用价值的探讨。apoE 分子本身即具有可成药性。已经有研究组开发了小分子结构矫正器, 通过影响 apoE4 的分子结构, 使其在功能上与 apoE3 接近^[154]。在结构生物学和计算机辅助药物设计时代, 这种药物设计策略将有针对性地提供更多有潜力的候选分子, 而且这种策略可能不局限于以 apoE 为靶点的药物设计, 对其他的分子也可能适用。鉴于不同亚型的 apoE 分子在不同癌种中表现出不同的生物学功能的差异性, 这种“小分子结构矫正器”一方面本身即可能具有治疗效果, 另一方面可能成为提高免疫疗法等现有治疗策略效果的辅助手段; 这也意味着在未来, 基于基因及其突变的分子诊断的靶向药物选择将不再局限于肿瘤细胞中的基因, 而是可以将个体原有的遗传背景考虑在内, 扩大了靶点的选择范围。但目前对这种药物策略的研究仅在阿尔茨海默病的动物实验中有少数开展, 在癌症方面的应用亟待进一步的临床前及临床研究进行评估。

同时, 对 apoE 的研究非常有预防医学意义。apoE 分子是 HBV 病毒感染肝细胞的必要条件, apoE 的基因型也对 HBV 感染的疾病进展有显著影响^[54]; apoE 分子还是 HCV 病毒颗粒成熟和感染肝细胞过程中的关键分子, 也影响 HCV 感染的结局^[57]。病毒性肝炎是中国 HCC 发生的最重要病因^[155-157], 因此研究 apoE 与病毒性肝炎的关系将对 HCC 的多级预防工作提供有力的理论支持。考虑到脂质代谢在恶性肿瘤中的重要作用, 以及 apoE 在脂代谢中的重要地位, 对于 apoE 的研究将进一步揭示恶性肿瘤的代谢特点。此外, 在多个癌种中的研究都提示了 apoE 作为肿瘤标志物的潜能, 但是这些研究结论缺乏一致性和系统性, 仍需要大量的大规模临床研究来进行确认。有多项研究讨论了性激素对免疫系统的调节作用与 apoE 有关, 这也提示了 apoE 在乳腺癌、前列腺癌等与性激素有关的癌种和疗法中的应用价值。

此外, apoE 与抗肿瘤药物的不良反应也有关系。已经有大量的研究阐明, apoE4 是人类已知的阿尔茨海默病最强风险遗传因素^[158]。一方面, 随着人群中阿尔茨海默病发病率的升高, 以及癌症患者生存期的不断延长, 癌症患者的老年认知功能障碍已经开始受到关注^[158]; 另一方面, 癌症相关疗法经常导致认知功能受损等一系列中枢神经系统毒性反应。目前已经有多项研究报道了 apoE 与化疗导致的认知功能障碍的相关性。对这方面的研究将有助于抗肿瘤治疗的不良反应管理, 提高药物的安全性和耐受性。

参 考 文 献

- [1] Li J, Bolyard C, Xin G, *et al.* Targeting metabolic pathways of myeloid cells improves cancer immunotherapy. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 747863
- [2] Stine Z E, Schug Z T, Salvino J M, *et al.* Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, **21**(2): 141-162
- [3] Pavlova N N, Zhu J, Thompson C B. The hallmarks of cancer metabolism: still emerging. *Cell Metab*, 2022, **34**(3): 355-377
- [4] Fu Y, Zou T, Shen X, *et al.* Lipid metabolism in cancer progression and therapeutic strategies. *MedComm* (2020), 2021, **2**(1): 27-59
- [5] Martin-Sierra C, Colombo S, Martins R, *et al.* Tumor resection induces alterations on serum phospholipidome of liver cancer patients. *Lipids*, 2020, **55**(2): 185-191
- [6] Blevie A, Durante B, Sica A, *et al.* Lipid metabolism and cancer immunotherapy: immunosuppressive myeloid cells at the crossroad. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(16): 5845
- [7] Alannan M, Fayyad-Kazan H, Trezeguet V, *et al.* Targeting lipid metabolism in liver cancer. *Biochemistry*, 2020, **59**(41): 3951-3964
- [8] Ostendorf B N, Bilanovic J, Adaku N, *et al.* Common germline variants of the human APOE gene modulate melanoma progression and survival. *Nat Med*, 2020, **26**(7): 1048-1053
- [9] Tavazoie M F, Pollack I, Tanqueco R, *et al.* LXR/ApoE activation restricts innate immune suppression in cancer. *Cell*, 2018, **172**(4): 825-840.e818
- [10] Mahley R W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 1988, **240**(4852): 622-630
- [11] Mok K K, Yeung S H, Cheng G W, *et al.* Apolipoprotein E epsilon4 disrupts oligodendrocyte differentiation by interfering with astrocyte-derived lipid transport. *J Neurochem*, 2023, **165**(1): 55-75
- [12] Shi Y, Holtzman D M. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nat Rev Immunol*, 2018, **18**(12): 759-772
- [13] Cotechini T, Atallah A, Grossman A. Tissue-resident and recruited macrophages in primary tumor and metastatic microenvironments: potential targets in cancer therapy. *Cells*, 2021, **10**(4): 960
- [14] Shen Y, Li L, Chen W, *et al.* Apolipoprotein E negatively regulates allergic airway inflammation and remodeling in mice with OVA-induced chronic asthma. *Int Immunopharmacol*, 2023, **116**: 109776
- [15] Kacperczyk M, Kmiecik A, Kratz E M. The role of ApoE expression and variability of its glycosylation in human reproductive health in the light of current information. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(13): 7197
- [16] Li M, Hou X, Zhang R, *et al.* Role of apolipoprotein E in suppressing oxidative stress in gestational diabetes mellitus patients and mouse model. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, **159**(1): 204-212
- [17] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*, 2022, **12**(1): 31-46
- [18] Tudorache I F, Trusca V G, Gafencu A V. Apolipoprotein E - a multifunctional protein with implications in various pathologies as a result of its structural features. *Comput Struct Biotechnol J*, 2017, **15**: 359-365
- [19] Weisgraber K H. Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Adv Protein Chem*, 1994, **45**: 249-302
- [20] Chen J, Li Q, Wang J. Topology of human apolipoprotein E3 uniquely regulates its diverse biological functions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(36): 14813-14818
- [21] Frieden C, Garai K. Concerning the structure of apoE. *Protein Sci*, 2013, **22**(12): 1820-1825
- [22] Rall S C, Jr., Weisgraber K H, Mahley R W. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem*, 1982, **257**(8): 4171-4178
- [23] Dong L M, Weisgraber K H. Human apolipoprotein E4 domain interaction. Arginine 61 and glutamic acid 255 interact to direct the preference for very low density lipoproteins. *J Biol Chem*, 1996, **271**(32): 19053-19057
- [24] Mahley R W, Rall S C, Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2000, **1**: 507-537
- [25] Stuchell-Brereton M D, Zimmerman M I, Miller J J, *et al.* Apolipoprotein E4 has extensive conformational heterogeneity in lipid-free and lipid-bound forms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, **120**(7): e2215371120
- [26] Mahley R W, Weisgraber K H, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res*, 2009, **50** Suppl: S183-S188
- [27] Raffai R L, Dong L M, Farese R V, Jr., *et al.* Introduction of human apolipoprotein E4 "domain interaction" into mouse apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(20): 11587-11591
- [28] Nguyen D, Dhanasekaran P, Nickel M, *et al.* Molecular basis for the differences in lipid and lipoprotein binding properties of human apolipoproteins E3 and E4. *Biochemistry*, 2010, **49**(51): 10881-10889
- [29] Peters-Libeu C A, Newhouse Y, Hatters D M, *et al.* Model of biologically active apolipoprotein E bound to dipalmitoylphosphatidylcholine. *J Biol Chem*, 2006, **281**(2): 1073-1079
- [30] Hatters D M, Budamagunta M S, Voss J C, *et al.* Modulation of

- apolipoprotein E structure by domain interaction: differences in lipid-bound and lipid-free forms. *J Biol Chem*, 2005, **280**(40): 34288-34295
- [31] Mahley R W. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol Med (Berl)*, 2016, **94**(7): 739-746
- [32] Chen H K, Liu Z, Meyer-Franke A, *et al.* Small molecule structure correctors abolish detrimental effects of apolipoprotein E4 in cultured neurons. *J Biol Chem*, 2012, **287**(8): 5253-5266
- [33] Ye S, Huang Y, Mullendorff K, *et al.* Apolipoprotein (apo) E4 enhances amyloid beta peptide production in cultured neuronal cells: apoE structure as a potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(51): 18700-18705
- [34] Beisiegel U, Weber W, Havinga J R, *et al.* Apolipoprotein E-binding proteins isolated from dog and human liver. *Arteriosclerosis*, 1988, **8**(3): 288-297
- [35] Emrani S, Arain H A, Demarshall C, *et al.* APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimers Res Ther*, 2020, **12**(1): 141
- [36] Sebastiani P, Gurinovich A, Nygaard M, *et al.* APOE alleles and extreme human longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, **74**(1): 44-51
- [37] Corbo R M, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele?. *Ann Hum Genet*, 1999, **63**(Pt 4): 301-310
- [38] Yassine H N, Finch C E. APOE alleles and diet in brain aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2020, **12**: 150
- [39] Loch R A, Wang H, Peralvarez-Marín A, *et al.* Cross interactions between apolipoprotein E and amyloid proteins in neurodegenerative diseases. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, **21**: 1189-1204
- [40] Vandenbulcke H, Moreno C, Colle I, *et al.* Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol*, 2016, **65**(3): 543-551
- [41] Fullerton S M, Clark A G, Weiss K M, *et al.* Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *Am J Hum Genet*, 2000, **67**(4): 881-900
- [42] Oue N, Hamai Y, Mitani Y, *et al.* Gene expression profile of gastric carcinoma: identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis, and carcinogenesis by serial analysis of gene expression. *Cancer Res*, 2004, **64**(7): 2397-2405
- [43] Zheng P, Luo Q, Wang W, *et al.* Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional apolipoprotein E. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(4): 434
- [44] Zhao Z, Zou S, Guan X, *et al.* Apolipoprotein E overexpression is associated with tumor progression and poor survival in colorectal cancer. *Front Genet*, 2018, **9**: 650
- [45] Kopylov A T, Stepanov A A, Malsagova K A, *et al.* Revelation of proteomic indicators for colorectal cancer in initial stages of development. *Molecules*, 2020, **25**(3): 619
- [46] Vergadi E, Ieronymaki E, Lyroni K, *et al.* Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization. *J Immunol*, 2017, **198**(3): 1006-1014
- [47] Watson M A, Gay L, Stebbings W S, *et al.* Apolipoprotein E gene polymorphism and colorectal cancer: gender-specific modulation of risk and prognosis. *Clin Sci (Lond)*, 2003, **104**(5): 537-545
- [48] Slattery M L, Sweeney C, Murtaugh M, *et al.* Associations between apoE genotype and colon and rectal cancer. *Carcinogenesis*, 2005, **26**(8): 1422-1429
- [49] Larsson S C, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*, 2006, **119**(11): 2657-2664
- [50] Tappel A. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Med Hypotheses*, 2007, **68**(3): 562-564
- [51] Sesink A L, Termont D S, Kleibeuker J H, *et al.* Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Res*, 1999, **59**(22): 5704-5709
- [52] Cross A J, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen*, 2004, **44**(1): 44-55
- [53] Mrkonjic M, Chappell E, Pethe V V, *et al.* Association of apolipoprotein E polymorphisms and dietary factors in colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2009, **100**(12): 1966-1974
- [54] Ahn S J, Kim D K, Kim S S, *et al.* Association between apolipoprotein E genotype, chronic liver disease, and hepatitis B virus. *Clin Mol Hepatol*, 2012, **18**(3): 295-301
- [55] Qiao L, Luo G G. Human apolipoprotein E promotes hepatitis B virus infection and production. *PLoS Pathog*, 2019, **15**(8): e1007874
- [56] Shen Y, Li M, Ye X, *et al.* Association of apolipoprotein E with the progression of hepatitis B virus-related liver disease. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, **8**(11): 14749-14756
- [57] Lee J Y, Acosta E G, Stoeck I K, *et al.* Apolipoprotein E likely contributes to a maturation step of infectious hepatitis C virus particles and interacts with viral envelope glycoproteins. *J Virol*, 2014, **88**(21): 12422-12437
- [58] Kim J Y, Ou J J. Regulation of apolipoprotein E trafficking by hepatitis C Virus-induced autophagy. *J Virol*, 2018, **92**(14): e00211-18
- [59] Shi Q, Jiang J, Luo G. Syndecan-1 serves as the major receptor for attachment of hepatitis C virus to the surfaces of hepatocytes. *J Virol*, 2013, **87**(12): 6866-6875
- [60] Lefevre M, Felmler D J, Parnot M, *et al.* Syndecan 4 is involved in mediating HCV entry through interaction with lipoviral particle-associated apolipoprotein E. *PLoS One*, 2014, **9**(4): e95550
- [61] Xu Y, Martinez P, Séron K, *et al.* Characterization of hepatitis C virus interaction with heparan sulfate proteoglycans. *J Virol*, 2015, **89**(7): 3846-3858
- [62] Hueging K, Doepke M, Vieyres G, *et al.* Apolipoprotein E codetermines tissue tropism of hepatitis C virus and is crucial for viral cell-to-cell transmission by contributing to a postenvelopment step of assembly. *J Virol*, 2014, **88**(3): 1433-1446
- [63] Fukuhara T, Wada M, Nakamura S, *et al.* Amphipathic alpha-helices in apolipoproteins are crucial to the formation of infectious hepatitis C virus particles. *PLoS Pathog*, 2014, **10**(12): e1004534

- [64] Barretto N, Sainz B Jr, Hussain S, *et al.* Determining the involvement and therapeutic implications of host cellular factors in hepatitis C virus cell-to-cell spread. *J Virol*, 2014, **88**(9): 5050-5061
- [65] Gondar V, Molina-Jimenez F, Hishiki T, *et al.* Apolipoprotein E, but Not apolipoprotein B, is essential for efficient cell-to-cell transmission of hepatitis C virus. *J Virol*, 2015, **89**(19): 9962-9973
- [66] Zhao F, Zhao T, Deng L, *et al.* Visualizing the essential role of complete virion assembly machinery in efficient hepatitis C Virus cell-to-cell transmission by a viral infection-activated split-intein-mediated reporter system. *J Virol*, 2017, **91**(2): e01720-16
- [67] Hirao-Suzuki M, Takeda S, Kobayashi T, *et al.* Cadmium down-regulates apolipoprotein E (ApoE) expression during malignant transformation of rat liver cells: direct evidence for DNA hypermethylation in the promoter region of ApoE. *J Toxicol Sci*, 2018, **43**(9): 537-543
- [68] Suzuki M, Takeda S, Teraoka-Nishitani N, *et al.* Cadmium-induced malignant transformation of rat liver cells: potential key role and regulatory mechanism of altered apolipoprotein E expression in enhanced invasiveness. *Toxicology*, 2017, **382**: 16-23
- [69] Ehsani Ardakani M J, Safaei A, Arefi Oskouie A, *et al.* Evaluation of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma using Protein-Protein Interaction Networks. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2016, **9**(Suppl1): S14-S22
- [70] 傅斌生,刘炜,张剑文,等. 肝癌转移相关分子的血清蛋白质组学分析. *南方医科大学学报*, 2009, **29**(9): 1775-1778
Fu B S, Liu W, Zhang J W, *et al.* *Journal of Southern Medical University*, 2009, **29**(9): 1775-1778
- [71] Andreotti G, Chen J, Gao Y T, *et al.* Polymorphisms of genes in the lipid metabolism pathway and risk of biliary tract cancers and stones: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, **17**(3): 525-534
- [72] Gronborg M, Kristiansen T Z, Iwahori A, *et al.* Biomarker discovery from pancreatic cancer secretome using a differential proteomic approach. *Mol Cell Proteomics*, 2006, **5**(1): 157-171
- [73] Yu K H, Rustgi A K, Blair I A. Characterization of proteins in human pancreatic cancer serum using differential gel electrophoresis and tandem mass spectrometry. *J Proteome Res*, 2005, **4**(5): 1742-1751
- [74] Chen J, Wu W, Zhen C, *et al.* Expression and clinical significance of complement C3, complement C4b1 and apolipoprotein E in pancreatic cancer. *Oncol Lett*, 2013, **6**(1): 43-48
- [75] Du S, Wang H, Cai J, *et al.* Apolipoprotein E2 modulates cell cycle function to promote proliferation in pancreatic cancer cells *via* regulation of the c-Myc-p21(Waf1) signalling pathway. *Biochem Cell Biol*, 2020, **98**(2): 191-202
- [76] Wang H, Zhou H C, Ren R L, *et al.* Apolipoprotein E2 inhibits mitochondrial apoptosis in pancreatic cancer cells through ERK1/2/CREB/BCL-2 signaling. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2023, **22**(2): 179-189
- [77] Wang H, Du S, Cai J, *et al.* Apolipoprotein E2 promotes the migration and invasion of pancreatic cancer cells *via* activation of the ERK1/2 signaling pathway. *Cancer Manag Res*, 2020, **12**: 13161-13171
- [78] Liu H, Shui I M, Platz E A, *et al.* No association of ApoE genotype with risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, **24**(10): 1632-1634
- [79] Niemi M, Kervinen K, Kiviniemi H, *et al.* Apolipoprotein E phenotype, cholesterol and breast and prostate cancer. *J Epidemiol Community Health*, 2000, **54**(12): 938-939
- [80] Venanzoni M C, Giunta S, Muraro G B, *et al.* Apolipoprotein E expression in localized prostate cancers. *Int J Oncol*, 2003, **22**(4): 779-786
- [81] Grant W B. A multicountry ecological study of risk-modifying factors for prostate cancer: apolipoprotein E epsilon4 as a risk factor and cereals as a risk reduction factor. *Anticancer Res*, 2010, **30**(1): 189-199
- [82] Grant W B. The roles of ultraviolet-B irradiance, vitamin D, apolipoprotein E epsilon4, and diet in the risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*, 2011, **22**(1): 157-158
- [83] Bancaro N, Cali B, Troiani M, *et al.* Apolipoprotein E induces pathogenic senescent-like myeloid cells in prostate cancer. *Cancer Cell*, 2023, **41**(3): 602-619 e611
- [84] Hough C D, Sherman-Baust C A, Pizer E S, *et al.* Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res*, 2000, **60**(22): 6281-6287
- [85] Hough C D, Cho K R, Zonderman A B, *et al.* Coordinately up-regulated genes in ovarian cancer. *Cancer Res*, 2001, **61**(10): 3869-3876
- [86] Chen Y C, Pohl G, Wang T L, *et al.* Apolipoprotein E is required for cell proliferation and survival in ovarian cancer. *Cancer Res*, 2005, **65**(1): 331-337
- [87] Shih Ie M, Davidson B. Pathogenesis of ovarian cancer: clues from selected overexpressed genes. *Future Oncol*, 2009, **5**(10): 1641-1657
- [88] Podzielinski I, Saunders B A, Kimbler K D, *et al.* Apolipoprotein concentrations are elevated in malignant ovarian cyst fluids suggesting that lipoprotein metabolism is dysregulated in epithelial ovarian cancer. *Cancer Invest*, 2013, **31**(4): 258-272
- [89] Huvila J, Brandt A, Rojas C R, *et al.* Gene expression profiling of endometrial adenocarcinomas reveals increased apolipoprotein E expression in poorly differentiated tumors. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, **19**(7): 1226-1231
- [90] 吴超英,程文俊. 载脂蛋白E通过激活ERK/MMP9信号通路促进子宫内膜癌细胞的迁移. *南方医科大学*, 2023, **43**(2): 232-241
Wu C Y, Cheng W J. *Journal of Southern Medical University*, 2023, **43**(2): 232-241
- [91] Nan B Y, Xiong G F, Zhao Z R, *et al.* Comprehensive identification of potential crucial genes and miRNA-mRNA regulatory networks in papillary thyroid cancer. *Biomed Res Int*, 2021, **2021**: 6752141
- [92] Ito Y, Takano T, Miyauchi A. Apolipoprotein E expression in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncology*, 2006, **71**(5-6): 388-393
- [93] Nicoll J A, Zunarelli E, Rampling R, *et al.* Involvement of apolipoprotein E in glioblastoma: immunohistochemistry and clinical outcome. *Neuroreport*, 2003, **14**(15): 1923-1926
- [94] Ghantasala S, Pai M G J, Biswas D, *et al.* Multiple reaction monitoring-based targeted assays for the validation of protein biomarkers in brain tumors. *Front Oncol*, 2021, **11**: 548243

- [95] Murakami M, Ushio Y, Morino Y, *et al.* Immunohistochemical localization of apolipoprotein E in human glial neoplasms. *J Clin Invest*, 1988, **82**(1): 177-188
- [96] Lichtor T. Gene expression of apolipoprotein E in human brain tumors. *Neurosci Lett*, 1992, **138**(2): 287-290
- [97] Trost Z, Marc J, Sok M, *et al.* Increased apolipoprotein E gene expression and protein concentration in lung cancer tissue do not contribute to the clinical assessment of non-small cell lung cancer patients. *Arch Med Res*, 2008, **39**(7): 663-667
- [98] An H J, Koh H M, Song D H. Apolipoprotein E is a predictive marker for assessing non-small cell lung cancer patients with lymph node metastasis. *Pathol Res Pract*, 2019, **215**(10): 152607
- [99] Su W P, Chen Y T, Lai W W, *et al.* Apolipoprotein E expression promotes lung adenocarcinoma proliferation and migration and as a potential survival marker in lung cancer. *Lung Cancer*, 2011, **71**(1): 28-33
- [100] Xue Y, Huang S, Huang J, *et al.* Identification of apolipoprotein E as a potential diagnostic biomarker of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Manag Res*, 2020, **12**: 8943-8950
- [101] Niemi M, Hakkinen T, Karttunen T J, *et al.* Apolipoprotein E and colon cancer. Expression in normal and malignant human intestine and effect on cultured human colonic adenocarcinoma cells. *Eur J Intern Med*, 2002, **13**(1): 37-43
- [102] Bach-Ngohou K, Ouguerram K, Nazih H, *et al.* Apolipoprotein E kinetics: influence of insulin resistance and type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, **26**(11): 1451-1458
- [103] Orchard T J, Eichner J, Kuller L H, *et al.* Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype. A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol*, 1994, **4**(1): 40-45
- [104] Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*, 1995, **6**(2): 164-179
- [105] Kaaks R. Nutrition, energy balance and colon cancer risk: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *IARC Sci Publ*, 2002, **156**: 289-293
- [106] 龚惠民, 陈建国. 启东肝癌家族聚集现象初析. *中华肿瘤杂志*, 1985, **7**(6): 408-410
Gong H M, Chen J G. Chinese Journal of Oncology, 1985, **7**(6): 408-410
- [107] Kim W, Khan S K, Liu Y, *et al.* Hepatic Hippo signaling inhibits protumoural microenvironment to suppress hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2018, **67**(9): 1692-1703
- [108] Hassan M M, Spitz M R, Thomas M B, *et al.* The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. *J Hepatol*, 2009, **50**(2): 334-341
- [109] Gao Y, Jiang Q, Zhou X, *et al.* HBV infection and familial aggregation of liver cancer: an analysis of case-control family study. *Cancer Causes Control*, 2004, **15**(8): 845-850
- [110] Zhong D N, Ning Q Y, Wu J Z, *et al.* Comparative proteomic profiles indicating genetic factors may involve in hepatocellular carcinoma familial aggregation. *Cancer Sci*, 2012, **103**(10): 1833-1838
- [111] Agnello V, Abel G, Elfahal M, *et al.* Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells *via* low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(22): 12766-12771
- [112] Blanc J F, Lalanne C, Plomion C, *et al.* Proteomic analysis of differentially expressed proteins in hepatocellular carcinoma developed in patients with chronic viral hepatitis C. *Proteomics*, 2005, **5**(14): 3778-3789
- [113] Hishiki T, Shimizu Y, Tobita R, *et al.* Infectivity of hepatitis C virus is influenced by association with apolipoprotein E isoforms. *J Virol*, 2010, **84**(22): 12048-12057
- [114] Price D A, Bassendine M F, Norris S M, *et al.* Apolipoprotein epsilon3 allele is associated with persistent hepatitis C virus infection. *Gut*, 2006, **55**(5): 715-718
- [115] Wozniak M A, Itzhaki R F, Faragher E B, *et al.* Apolipoprotein E-epsilon 4 protects against severe liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology*, 2002, **36**(2): 456-463
- [116] Monazahian M, Bohme I, Bonk S, *et al.* Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol*, 1999, **57**(3): 223-229
- [117] Innes H, Nischalke H D, Guha I N, *et al.* The rs429358 locus in apolipoprotein E is associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun*, 2022, **6**(5): 1213-1226
- [118] Yokoyama Y, Kuramitsu Y, Takashima M, *et al.* Protein level of apolipoprotein E increased in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 2006, **28**(3): 625-631
- [119] Peng H, Yan Z, Zeng X, *et al.* Serum and tissue proteomic signatures of patients with hepatocellular carcinoma using 2-D gel electrophoresis. *Mol Med Rep*, 2019, **20**(2): 1025-1038
- [120] Ritorto M S, Borlak J. Combined serum and tissue proteomic study applied to a c-Myc transgenic mouse model of hepatocellular carcinoma identified novel disease regulated proteins suitable for diagnosis and therapeutic intervention strategies. *J Proteome Res*, 2011, **10**(7): 3012-3030
- [121] Pencheva N, Tran H, Buss C, *et al.* Convergent multi-miRNA targeting of ApoE drives LRP1/LRP8-dependent melanoma metastasis and angiogenesis. *Cell*, 2012, **151**(5): 1068-1082
- [122] Kemp S B, Carpenter E S, Steele N G, *et al.* Apolipoprotein E promotes immune suppression in pancreatic cancer through NF- κ B-mediated production of CXCL1. *Cancer Res*, 2021, **81**(16): 4305-4318
- [123] Yencilek F, Yilmaz S G, Yildirim A, *et al.* Apolipoprotein E genotypes in patients with prostate cancer. *Anticancer Res*, 2016, **36**(2): 707-711
- [124] Lehrer S. Possible relationship of the apolipoprotein E (ApoE) epsilon4 allele to prostate cancer. *Br J Cancer*, 1998, **78**(10): 1398
- [125] Ifere G O, Desmond R, Demark-Wahnefried W, *et al.* Apolipoprotein E gene polymorphism influences aggressive behavior in prostate cancer cells by deregulating cholesterol homeostasis. *Int J Oncol*, 2013, **43**(4): 1002-1010
- [126] Haapala K, Lehtimäki T, Ilveskoski E, *et al.* Apolipoprotein E genotype is not linked to locally recurrent hormone-refractory prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2000, **3**(2): 107-109
- [127] Ivanova T I, Krikunova L I, Ryabchenko N I, *et al.* Association of the apolipoprotein E 2 allele with concurrent occurrence of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, **2015**: 593658
- [128] Sun C, Zhou Z, Shi H, *et al.* Identification of long noncoding RNA

- APOC1P1 as an oncogene in clear cell renal cell carcinoma. *Dis Markers*, 2019, **2019**: 2814058
- [129] Albers JJ, Wolfbauer G, Cheung M C, *et al.* Functional expression of human and mouse plasma phospholipid transfer protein: effect of recombinant and plasma PLTP on HDL subspecies. *Biochim Biophys Acta*, 1995, **1258**(1): 27-34
- [130] Oka T, Kujiraoka T, Ito M, *et al.* Distribution of phospholipid transfer protein in human plasma: presence of two forms of phospholipid transfer protein, one catalytically active and the other inactive. *J Lipid Res*, 2000, **41**(10): 1651-1657
- [131] Lin X, Zhang J, Zhao R H, *et al.* APOE is a prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates in papillary thyroid carcinoma. *J Cancer*, 2022, **13**(5): 1652-1663
- [132] Theriault J, Pascoal T A, Benedet A L, *et al.* Frequency of biologically defined Alzheimer disease in relation to age, sex, APOE epsilon4, and cognitive impairment. *Neurology*, 2021, **96**(7): e975-e985
- [133] Avila E M, Holdsworth G, Sasaki N, *et al.* Apoprotein-E suppresses phytohemagglutinin-activated phospholipid turnover in peripheral-blood mononuclear-cells. *J Biol Chem*, 1982, **257**(10): 5900-5909
- [134] Terkeltaub R A, Dyer C A, Martin J, *et al.* Apolipoprotein-(Apo)-E inhibits the capacity of monosodium urate crystals to stimulate neutrophils - characterization of intraarticular Apo-E and demonstration of Apo-E binding to urate crystals *in vivo*. *J Clin Invest*, 1991, **87**(1): 20-26
- [135] Tenger C, Zhou X. Apolipoprotein E modulates immune activation by acting on the antigen-presenting cell. *Immunology*, 2003, **109**(3): 392-397
- [136] Barger S W, Harmon A D. Microglial activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein E. *Nature*, 1997, **388**(6645): 878-881
- [137] Colton C A, Brown C M, Czapiga M, *et al.* Apolipoprotein-E allele-specific regulation of nitric oxide production. *Ann Ny Acad Sci*, 2002, **962**: 212-225
- [138] Van Den Elzen P, Garg S, León L, *et al.* Apolipoprotein-mediated pathways of lipid antigen presentation. *Nature*, 2005, **437**(7060): 906-910
- [139] Borg N A, Wun K S, Kjer-Nielsen L, *et al.* CD1d-lipid-antigen recognition by the semi-invariant NKT T-cell receptor. *Nature*, 2007, **448**(7149): 44-49
- [140] Zhang H L, Wu J, Zhu J. The immune-modulatory role of apolipoprotein E with emphasis on multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Dev Immunol*, 2010, **2010**: 186813
- [141] Vitek M P, Brown C M, Colton C A. APOE genotype-specific differences in the innate immune response. *Neurobiol Aging*, 2009, **30**(9): 1350-1360
- [142] Li X, Montine K S, Keene C D, *et al.* Different mechanisms of apolipoprotein E isoform-dependent modulation of prostaglandin E2 production and triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) expression after innate immune activation of microglia. *FASEB J*, 2015, **29**(5): 1754-1762
- [143] Colton C A, Brown C M, Vitek M P. Sex steroids, APOE genotype and the innate immune system. *Neurobiol Aging*, 2005, **26**(3): 363-372
- [144] Gamache J, Yun Y, Chiba-Falek O. Sex-dependent effect of APOE on Alzheimer's disease and other age-related neurodegenerative disorders. *Dis Model Mech*, 2020, **13**(8): dmm045211
- [145] Brown C M, Xu Q, Okhubo N, *et al.* Androgen-mediated immune function is altered by the apolipoprotein E gene. *Endocrinology*, 2007, **148**(7): 3383-3390
- [146] Mistry M J, Clay M A, Kelly M E, *et al.* Apolipoprotein E restricts interleukin-dependent T lymphocyte proliferation at the G1A/G1B boundary. *Cell Immunol*, 1995, **160**(1): 14-23
- [147] Hui B, Lu C, Li H, *et al.* Inhibition of APOE potentiates immune checkpoint therapy for cancer. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(14): 5230-5240
- [148] Lee Y S, Yeo I J, Kim K C, *et al.* Inhibition of lung tumor development in ApoE knockout mice *via* enhancement of TREM-1 dependent NK cell cytotoxicity. *Front Immunol*, 2019, **10**: 1379
- [149] Song L J, Liu W W, Fan Y C, *et al.* The positive correlations of apolipoprotein E with disease activity and related cytokines in systemic lupus erythematosus. *Diagn Pathol*, 2013, **8**: 175
- [150] Tang Y, Zhang Y, Li X, *et al.* Immune landscape and the key role of APOE+ monocytes of lupus nephritis under the single-cell and spatial transcriptional vista. *Clin Transl Med*, 2023, **13**(4): e1237
- [151] Kattan O M, Kasravi F B, Elford E L, *et al.* Apolipoprotein E-mediated immune regulation in sepsis. *J Immunol*, 2008, **181**(2): 1399-1408
- [152] Maezawa I, Nivison M, Montine K S, *et al.* Neurotoxicity from innate immune response is greatest with targeted replacement of E4 allele of apolipoprotein E gene and is mediated by microglial p38MAPK. *FASEB J*, 2006, **20**(6): 797-799
- [153] Maezawa I, Maeda N, Montine T J, *et al.* Apolipoprotein E-specific innate immune response in astrocytes from targeted replacement mice. *J Neuroinflammation*, 2006, **3**: 10
- [154] Wang C, Najm R, Xu Q, *et al.* Gain of toxic apolipoprotein E4 effects in human iPSC-derived neurons is ameliorated by a small-molecule structure corrector. *Nat Med*, 2018, **24**(5): 647-657
- [155] Stella L, Santopaolo F, Gasbarrini A, *et al.* Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: from molecular pathways to the role of clinical surveillance and antiviral treatment. *World J Gastroenterol*, 2022, **28**(21): 2251-2281
- [156] Datfar T, Doulberis M, Papaefthymiou A, *et al.* Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: state of the art. *Pathogens*, 2021, **10**(11): 1366
- [157] Xia R, Peng J, He J, *et al.* The serious challenge of occult hepatitis B virus infection-related hepatocellular carcinoma in China. *Front Microbiol*, 2022, **13**: 840825
- [158] Ren R J, Huang Q, Xu G, *et al.* Association between Alzheimer's disease and risk of cancer: a retrospective cohort study in Shanghai, China. *Alzheimers Dement*, 2022, **18**(5): 924-933

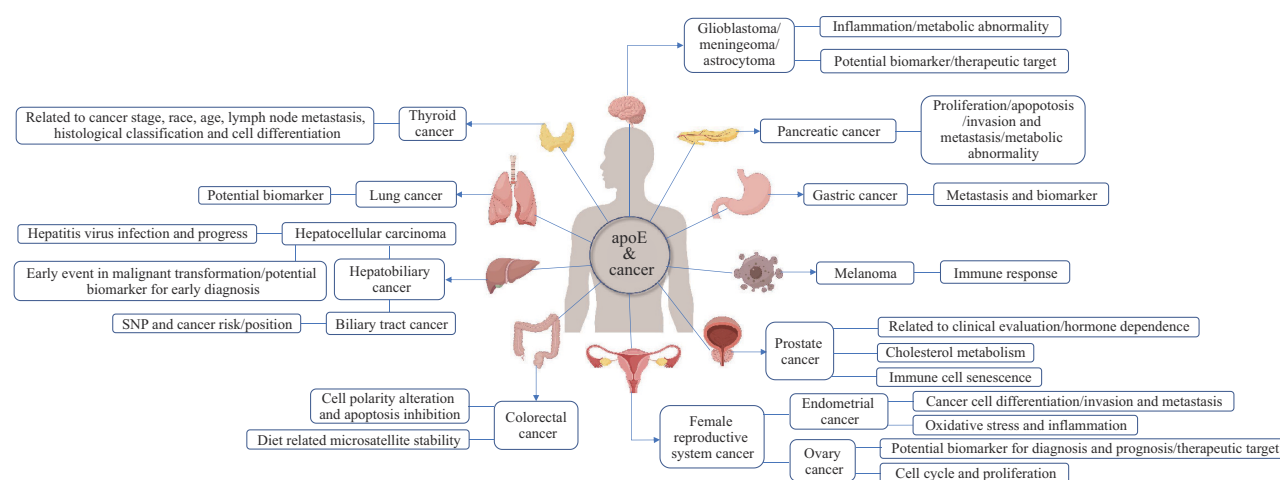
Mechanisms of Apolipoprotein E in Malignancies*

GAO Bo-Wen^{1)**}, WANG Li^{2)**}, XU Yang^{1)***}

⁽¹⁾Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Key Laboratory of Cancer Carcinogenesis and Invasion of Chinese Ministry of Education, Shanghai 200032, China;

⁽²⁾Institutes of Biomedical Sciences Fudan University, Shanghai 200032, China)

Graphical abstract



Abstract Apolipoprotein E (apoE) is a critical molecule in lipid metabolism, which also plays important roles in the occurrence and development of several kinds of cancers by regulating processes including cell proliferation, energy metabolism, oxidative stress and innate immune, *etc.*, and shows influence in patients' response to treatment. Therefore, apoE has become a potential biomarker and treatment target for cancer. Further research of apoE will help us build deep and systematic understanding of etiology of cancer to promote the prevention and to develop new therapeutic strategies for cancer. In this review, we introduced the properties of apoE from the views of biophysics, biochemistry, molecular biology, evolution and epidemiology, in which we demonstrated the similarities and differences among the structures of 3 subtypes of apoE; we also recapitulated the role of apoE in the genesis and development of cancers in main types of malignancies including gastric cancer, colorectal cancer, hepatobiliary cancer, melanoma, pancreatic cancer, *etc.*; we summarized the relationship between apoE and the hallmarks of cancer, highlighting the position of apoE in immune system and its critical role for understanding the different nature of immunological background of cancers originated from different organs, and discussed its potential value for application as tumor biomarkers and therapeutic targets by demonstrating the structures of its subtypes. We further discussed the possibility of transferring the drug designing strategy of "structure corrector" from neurology to oncology.

Key words apolipoprotein E, malignant tumor, lipid metabolism, genetic polymorphism, cancer immunology

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0235

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (82073272).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-21-64041990-3233, E-mail: xu.yang@zs-hospital.sh.cn

Received: June 15, 2023 Accepted: January 18, 2024