

马一凡,李惠,陈函沐,等. 单胺氧化酶 A:神经起源的肿瘤免疫新靶点 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(10): 1332-1338.
MA Y F, LI H, CHEN H M, et al. Monoamine oxidase A: new tumor immunity target of neural origin [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(10): 1332-1338.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.10.011

单胺氧化酶 A:神经起源的肿瘤免疫新靶点

马一凡^{1,2},李惠²,陈函沐^{2,3},师长宏^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院,兰州 730030;2. 空军军医大学实验动物中心,西安 710032;3. 延安大学基础医学院,陕西 延安 716000)

【摘要】 单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A,MAOA)是一种膜结合线粒体酶,几乎存在于所有脊椎动物组织中,催化生物源性单胺和膳食衍生单胺的降解。MAOA 主要调节神经递质代谢,但与抗肿瘤免疫反应密切相关。以往研究更多关注 MAOA 在肿瘤细胞中的作用,新近研究发现,MAOA 在肿瘤相关免疫细胞中同样发挥重要作用。本文综述了 MAOA 对抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)的调节作用,以及通过直接影响免疫细胞内单胺类物质及其代谢,进而对各类肿瘤相关免疫细胞(如 CD8⁺ T 细胞和肿瘤相关巨噬细胞)发挥的抑制作用;阐明开发新型 MAOA 抑制剂药物和多药联合可能提高肿瘤免疫治疗效果,提出 MAOA 可能作为 1 个肿瘤免疫新靶点,影响肿瘤免疫治疗效果。

【关键词】 单胺氧化酶 A;肿瘤免疫;CD8⁺ T 细胞;肿瘤相关巨噬细胞

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 10-1332-07

Monoamine oxidase A: new tumor immunity target of neural origin

MA Yifan^{1,2}, LI Hui², CHEN Hanmu^{2,3}, SHI Changhong^{1,2*}

(1. First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China;
2. Laboratory Animal Center, the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China;
3. Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Monoamine oxidase A (MAOA) is a membrane-bound mitochondrial enzyme that exists in almost all vertebrate tissues, where it catalyzes the degradation of biogenic and dietary-derived monoamines. MAOA has the function of regulating neurotransmitter metabolism and is associated with anti-tumor immune responses. Most previous studies have focused on the role of MAOA in tumor cells, while more recent findings suggest that MAOA plays an equally significant role in tumor-associated immune cells. In this review, we summarize the regulatory effect of MAOA on the inhibitory tumor microenvironment. The suppressing function of MAOA on various types of tumor-associated immune cells (e.g., CD8⁺ T cells and tumor-associated macrophages) by its direct effect on monoamines and their metabolic characteristics are discussed. We propose that developing novel MAOA-inhibitor drugs and exploring multidrug-combination strategies may enhance the efficacy of immune therapy for tumors. In conclusion, MAOA may act as a novel target in tumor immunity and influence the effect of tumor immunotherapy.

【Keywords】 monoamine oxidase A; tumor immunity; CD8⁺ T cells; tumor-associated macrophages

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金(32070532,32270566)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(32070532,32270566)。

【作者简介】 马一凡,男,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤免疫。Email: 18419386320@163.com

【通信作者】 师长宏,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤模型制备和评价。Email: changhong@fmmu.edu.cn

单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA) 是一种黄素蛋白,可催化多种生物胺和饮食胺的氧化脱氨反应,同时产生过氧化氢 (hydrogen peroxide, H_2O_2) 成为体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的主要来源^[1]。MAOA 在大脑中调节几种单胺类神经递质的动态平衡,包括儿茶酚胺 (如多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素) 和吲哚胺 (如血清素),发挥其生物学功能^[2]。MAOA 通过上述神经递质影响人的情绪和行为状态^[3]。较低活性的 MAOA 基因与攻击性和多动障碍有关,而高活性的 MAOA 基因与抑郁障碍有关^[4]。目前,临床已开发了 MAOA 抑制剂 (monoamine oxidase A inhibitors, MAOAs),并用于改善抑郁和焦虑^[5]。

几十年来,人们一直关注 MAOA 在神经系统中的作用,直到近几年才意识到它在肿瘤学中的重要性。目前已有研究证实 MAOA 在高级别前列腺癌 (high-grade prostate cancer, HGPCa) 中高表达,与癌症进展、复发和耐药密切相关^[6]。同样,MAOA 在乳腺癌和脑胶质瘤等多种实体瘤中高表达^[7-8]。这些研究多关注 MAOA 在肿瘤细胞中的作用。最新研究发现神经起源的经典分子 MAOA 参与调节肿瘤相关免疫细胞的功能,在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中发挥重要作用^[9]。MAOA 高表达于 $CD8^+$ T 细胞和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM),与肿瘤中的免疫抑制性微环境高度相关;应用 MAOAs 可以改善和逆转这种免疫抑制^[10-11]。

目前,虽然以免疫检查点抑制剂、小分子抑制剂等为代表的肿瘤免疫治疗为肿瘤终末期患者带来了新的希望,但获益人群有限,需要不断开发新的靶点,以提高肿瘤免疫治疗的效果。本文综述了 MAOA 通过调节抑制性肿瘤微环境以及直接影响肿瘤相关免疫细胞,进而调控肿瘤免疫治疗的方式和机制,提出采用 MAOAs 治疗或与现有免疫治疗、化疗、或分子靶向治疗联合使用,对于改善肿瘤患者预后、延长患者生存周期可能是一种新的尝试。

1 MAOA 从神经起源到肿瘤免疫

1.1 MAOA 参与进化演变与递质共享

数百万年的进化压力和过程造就了哺乳动物神经系统和免疫系统的共同进化,从而在生物体内外发生变化 (如血压、pH 值或温度) 的背景下共同维持生理动态平衡^[12]。PAVLOV 等^[13]较早提出神

经系统和免疫系统在识别机制和记忆形成能力方面存在功能相似性。既往被认为是神经元特有的神经递质和神经肽同样在免疫细胞中表达,MAOA 在 $CD8^+$ T 细胞中通过“MAOA-5-羟色胺轴”对免疫细胞抗肿瘤免疫的调节是一有力例证^[10]。与神经传导中 MAOA 的作用机制相似,突触前神经元释放 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 作用于 5-羟色胺受体 (5-hydroxytryptamine receptor, 5-HTR) 来与突触后神经元传递信号变化。MAOA 在此过程中重新摄取游离 5-HT,以避免过度刺激 5-HTR^[14]。

神经和免疫有着共同的生化语言,广泛的细胞通讯网络为两者之间提供信号串扰基础,包括大量的细胞表面或跨膜受体和配体、膜泡、突触连接和电压门控离子通道以及转运蛋白^[12]。这些共享的细胞通信方式和下游信号转导受到局部组织环境中,以自分泌或旁分泌方式存在的神经递质影响,神经递质也因此影响先天性和获得性免疫反应^[15]。MAOA 在大脑中调节神经突触的神经变性、神经元死亡和神经元活性;与此类似在肿瘤免疫微环境中,MAOA 通过免疫突触调节肿瘤相关免疫细胞的生理活性与效应功能^[16]。

1.2 MAOA 作为肿瘤免疫调控新靶点的开发潜力

免疫抑制特性肿瘤微环境在恶性肿瘤进展、免疫逃逸和治疗耐药性方面的作用不容忽视。为了克服这种抑制并利用免疫细胞的抗肿瘤潜力,过去几年中科学家开发出了多种免疫检查点阻断 (immune checkpoint therapy, ICB) 疗法^[17]: 阻断细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (PD-1) 和程序性死亡配体 1 (PD-L1) 疗法已取得显著的临床反应^[18-19]。然而,由于患者个体差异、免疫相关不良事件和继发性耐药,仅有少数患者能从 ICB 疗法中获益^[20]。目前迫切需要更多的分子靶点来扩展免疫检查点家族,这凸显了在多个阶段探索现有检查点新功能的必要性。神经系统经典分子 MAOA,可直接影响免疫细胞上免疫抑制分子 (免疫检查点) 的表达,其在肿瘤免疫微环境中的功能正逐渐被揭示^[21]。MAOA 有望加入免疫检查点家族,靶向 MAOA 以改善与 TME 相关的免疫紊乱,增强肿瘤免疫治疗效果。

2 MAOA 影响肿瘤免疫微环境

2.1 前列腺癌肿瘤免疫微环境

前列腺癌是一种免疫“冷”肿瘤,组织病理学评

估显示“免疫沙漠”,定义为缺乏淋巴细胞,或“免疫排斥”表型,肿瘤微环境的 T 细胞仍然被滞留在基质中,并未到达上皮肿瘤细胞位置^[22]。LAPIERRE 等^[23]建立了 *MAOA/Pten* 双基因敲除 (DKO) 小鼠模型,研究了 *MAOA* 基因缺失对 *MAOA/Pten* DKO 小鼠模型肿瘤微环境中免疫细胞的影响。结果表明,与亲本 *Pten* 基因敲除 (*MAOA* 野生型) 相比,来自 *MAOA/Pten* DKO 小鼠的前列腺组织具有较高的免疫刺激标记 (CD8⁺ T 细胞、Granzyme B 和 IFN- γ) 和较低的免疫抑制标记 (FoxP3、CD11b、HIF-1- α 和精氨酸酶 1) 的表达。表明 *MAOA* 的缺失减少了前列腺癌的免疫抑制,从而增强了前列腺癌的抗肿瘤免疫。

间质的不适当激活会增强上皮肿瘤细胞的生长和转化。间质内的癌症相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs) 被认为是 1 种关键细胞类型,能够塑造微环境的结构并调节肿瘤细胞状态^[24]。CAFs 分泌 1 组复杂的信号分子来创造 1 个有利于炎症免疫的环境,进而维持基质细胞的促肿瘤状态。前列腺肿瘤微环境间质细胞中 *MAOA* 上调,通过诱导基质重编程来支持 PCa 的生长和进展^[25]。机制研究表明 *MAOA* 控制下的 ROS-IL-6 轴相互作用构成恶性循环,有利于幼稚基质重编程为肿瘤支持表型,进而激活 JAK-STAT 信号传导在 PCa 中发挥免疫细胞因子 IL-6 的致癌作用^[25]。这些肿瘤免疫微环境中 *MAOA* 的变化影响肿瘤发生发展,提示研究人员应更多关注肿瘤免疫微环境中 *MAOA* 的作用,而不仅仅是肿瘤细胞本身。

2.2 乳腺癌肿瘤免疫微环境

GWYNNE 等^[26]的研究显示,*MAOA* 活性与乳腺癌细胞的增殖、复发和耐药性有关,*MAOA* 抑制剂的使用可以有效地抑制肿瘤细胞球体的形成。*MAOA*s 以剂量依赖性方式显著抑制乳腺癌细胞的增殖。在乳腺癌细胞中,抗癌药物 (多柔比星或雷洛昔芬) 与 *MAOA*s 的联合产生协同作用,显著降低乳腺癌细胞侵袭能力。JIN 等^[27]通过一个 pH 敏感的糖苷键合成了阿霉素 (doxorubicin, DOX) 和异烟肼 (isoniazid, INH) 的结合物。体内实验表明,DOX-INH 能有效增强 CD8⁺ T 细胞的活性,并与 PD-L1 小分子抑制剂 (BMS202) 具有协同抗肿瘤作用。这为靶向乳腺癌肿瘤免疫微环境中的 *MAOA* 提供参考和依据。此外,在原位 4T1 乳腺癌模型中,DOX-INH 可以通过阻断 Shh、IL-6 和转化生长因子- β 信

号通路而抑制上皮-间充质转化过程,从而抑制乳腺癌的生长和转移。

2.3 脑胶质瘤肿瘤免疫微环境

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是一种侵袭性脑瘤,目前使用替莫唑胺 (TMZ) 治疗^[28]。KUSHAL 等^[29]研究表明 *MAOA* 在人脑胶质瘤组织和细胞系中的表达增加。*MAOA* 抑制剂氯吉林 (clorgyline) 或与氯吉林偶联的近红外染料 MHI-148 (NMI) 对胶质瘤具有细胞毒作用,并可减少体外侵袭。在对 TMZ 耐药的脑胶质瘤模型中,氯吉林或 NMI 单独使用,或与低剂量 TMZ 联合使用可减少肿瘤生长并提高动物存活率。免疫细胞化学研究表明,*MAOA* 抑制剂氯吉林减少了细胞的增殖、微血管密度和侵袭,通过增加巨噬细胞对原位肿瘤的浸润来延缓胶质瘤的进展。与未接受 *MAOA*s 治疗的动物相比,接受 *MAOA*s 治疗的动物肿瘤组织中巨噬细胞和 TNF- α 阳性细胞的数量显著增加,这表明 *MAOA*s 能上调免疫促炎反应并减少肿瘤的进展。先天免疫反应是肿瘤生长的重要调节因素^[30],而巨噬细胞是其中的关键一环,以上证据都提示,肿瘤微环境中的免疫检查点可能是肿瘤免疫治疗的关键。

2.4 肺癌、Hodgkin 淋巴瘤等多种肿瘤免疫微环境

MAOA 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中的高表达与上皮-间质转化 (EMT) 和 NSCLC 临床病理特征的形成有关^[31]。HUANG 等^[32]的研究表明人乳头瘤病毒-16 E7 (HPV-16 E7) 肿瘤蛋白能增强 NSCLC 细胞中 *MAOA* 的表达。*MAOA* 敲除抑制了 HPV-16 E7 诱导的迁移、侵袭和 EMT,并通过促进 HIF-1 α 降解显著减少了 HPV-16 E7 诱导的 ROS 生成和 HIF-1 α 蛋白积累。DHABAL 等^[33]发现在白介素 13 (IL-13) 激活的原代人单核细胞和 A549 非小细胞肺癌细胞中,*MAOA* 与 15-脂氧合酶 (15-LO) 共同诱导表达。这些研究结果都为靶向肺癌免疫微环境中的 *MAOA* 开展免疫治疗提供了指向性。*MAOA* 同样在起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤中高度表达。LI 等^[34]通过免疫组织化学方法,评估了 427 例霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤以及一系列反应性淋巴组织中的 *MAOA* 表达。结果表明,在大多数典型霍奇金淋巴瘤 (classical hodgkin lymphoma, cHL) 和少数原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (primary mediastinal large B-

cell lymphoma, PMBL) 中, MAOA 在 HRS 细胞中高度表达,而在其他非霍奇金淋巴瘤中则没有表达。在 cHL 中, MAOA 的表达与 NS 和 EBV 阴性亚型相关。除此之外, Houssein 等^[35]提出了 1 种新的仿生优化算法,名为肝癌算法(LCA),它模拟了肝癌的生长和接管过程。在总共 12 个数据集中评估了 LCA-SVM 模型,其中 MAOA 数据集表现突出,与其他数据集相比性能最高。以上这些结果指征了聚焦免疫微环境,靶向 MAOA 可用于多种肿瘤的免疫治疗研究。

3 MAOA 直接靶向调控肿瘤相关免疫细胞

3.1 靶向 CD8⁺ T 细胞上 MAOA

CD8⁺ T 细胞是机体抵御癌症以及慢性感染适应性免疫的关键角色,其“新陈代谢”(如识别应答、调节杀伤、效应功能等)对整个 TME 的生理功能起着重要作用^[36]。仍有多种原因导致 T 细胞功能失调:一是 T 细胞向肿瘤位置的渗透障碍;二是由于高表达抑制性受体而产生耗竭的分化状态;三是表观遗传标记改变导致的功能障碍^[37]。有研究发现 MAOA 在肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)中表达上调,尤其在耗竭的 CD8⁺ T 细胞中^[10]。mRNA 表达分析表明,与幼稚 CD8⁺ T 细胞相比,肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞中的 MAOA 基因更易被诱导。对肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞亚群分析表明, MAOA 基因的表达水平与 T 细胞的耗竭和功能障碍状态呈正相关;与低表达 PD-1(PD-1_{lo})的 T 细胞相比,高表达 PD-1(PD-1_{hi})的耗竭 T 细胞表达更高水平的 MAOA mRNA,并且被认为“最耗竭”的共表达 Tim-3 和 LAG-3 的“PD-1_{hi}Tim-3_{hi}LAG-3_{hi}细胞”其 MAOA 的表达水平最高^[38]。

MAOA 基因敲除(MAOA-KO)小鼠表现出抗肿瘤 T 细胞免疫增强和肿瘤生长抑制^[39]。当抗肿瘤时,与 MAOA 野生型(MAOA-WT)小鼠相比, MAOA-KO 小鼠在 MC38 结肠癌模型和 B16-OVA 黑色素瘤模型两个小鼠同种移植瘤模型中显示出显著的肿瘤生长抑制。且 MAOA-KO 小鼠的肿瘤浸润性 T 细胞表现出增强的效应功能:它们产生更高水平的效应细胞因子和细胞毒分子(即 Granzyme B 和 IFN- γ),表达较低水平的 T 细胞耗竭标志物(即 PD-1)。后续小鼠双向骨髓移植实验将 MAOA 基因缺失的对比局限于免疫细胞,证实了免疫细胞,特别是 T 细

胞的成功重建,才能观察到肿瘤生长受到抑制,这表明 MAOA 通过直接调节免疫细胞的抗肿瘤反应来影响肿瘤生长。

MAOAI 治疗以 T 细胞依赖的方式显著抑制小鼠同种移植瘤模型和人类异种移植瘤模型中的肿瘤生长^[40]。MAOAI 和抗 PD-1 联合治疗产生了协同的肿瘤抑制效应。并且在免疫治疗不太敏感的 B16-OVA 黑色素瘤模型中,苯乙肼(phenelzine)治疗显著抑制肿瘤生长,其抑制效果与抗 PD-1 治疗相当;苯乙肼与抗 PD-1 联合治疗产生了更好的疗效,并完全抑制了肿瘤生长。苯乙肼的抑瘤作用可能是通过其免疫调节功能实现的,因为苯乙肼治疗不影响肿瘤细胞本身,也不抑制免疫缺陷 NOD scid gamma(NSG)小鼠 MC38 和 B16-OVA 肿瘤的生长。小鼠同种移植瘤模型实验为 MAOAI 的肿瘤免疫治疗潜力提供了有力证据。

除了基于动物模型的实验证据之外, Wang 等^[10]同样证明 MAOA 基因表达与癌症患者 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤活性和临床预后密切相关。比如在结肠癌、肺癌、宫颈癌和胰腺癌等多个癌症患者队列中, MAOA 表达水平与肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞对患者生存的有利影响呈负相关,并且对接受抗 PD-1 治疗的黑色素瘤患者队列的分析表明,瘤内 MAOA 的高水平表达在很大程度上削弱了 CD8⁺ T 细胞为患者带来的生存益处,这表明 MAOA 阻断疗法与 PD-1/PD-L1 免疫抑制协同治疗可进一步激活肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞。

3.2 靶向肿瘤相关巨噬细胞上 MAOA

肿瘤相关巨噬细胞是免疫抑制性 TME 的关键组成部分,可抑制大多数实体瘤中的 T 细胞抗肿瘤反应性^[41]。TAMs 属巨噬细胞家族,具有高度可塑性,可针对不同的刺激信号激活不同形式的效应功能^[42]。

MAOA-KO 小鼠表现出 TAMs 免疫抑制功能降低,与抗肿瘤免疫增强相对应^[43]。同种移植瘤小鼠模型中,与 MAOA-WT 小鼠相比, MAOA-KO 小鼠的 B16-OVA 黑色素瘤肿瘤生长显著受到抑制^[11]。与野生型小鼠相比, MAOA-KO 小鼠分离的 TAMs 表现出较少的免疫抑制表型,免疫抑制标记(即 CD206)表达减少,免疫刺激分子(即 CD69、CD86 和 MHC class II)表达增加。MAOA-KO 小鼠 TAMs 免疫抑制相关 mRNA(即 *Mrc1*、*Chi313* 和 *Arg1*)表达水平降低,而促炎细胞因子 mRNA(即 *IL-6*、*TNF- α* 和

CCL_2) 表达水平增加。与 MAOA-KO 小鼠 TAMs 极化改变相对应的是, 这些小鼠中肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞表现出更高水平的效应分子(即 Granzyme B)。这些数据有力地表明 MAOA 参与调节 TAMs 极化, 调节抗肿瘤免疫。

MAOIs 治疗诱导 TAM 重编程并抑制小鼠同种移植瘤模型和人类异种移植瘤模型中肿瘤的生长^[44]。研究者选取包括苯乙肼、氯吉林、吗氯贝胺(moclobemid) 和吡叻啉(pirlindole) 在内的几种 MAOI, 在 B16-OVA 黑色素瘤模型和 MC38 结肠癌模型中, 证明 MAOIs 通过调节 TAM 重编程进而抑制肿瘤生长^[11]。

MAOIs 和抗 PD-1 联合治疗可产生协同的肿瘤抑制作用^[45]。在 B16-OVA 和 MC38 肿瘤模型中, 苯乙肼治疗显著抑制了实体瘤进展, 其抑制效果与抗 PD-1 治疗相当^[11]。重要的是, 苯乙肼与抗 PD-1 的联合治疗产生了协同抗肿瘤效果。需要强调的是苯乙肼的这些肿瘤抑制作用是通过免疫调节实现的, 而不是直接的肿瘤抑制作用。这些小鼠同种移植瘤模型研究, 证明 MAOA 是 TAMs 免疫抑制极化的关键调节剂, 这使得 MAOA 成为癌症免疫治疗有希望的药物靶点。提示靶向 TAMs 是改善肿瘤免疫抑制微环境、提高肿瘤免疫治疗水平的一种有前景的策略。

4 基于 MAOIs 的肿瘤免疫联合治疗策略

肿瘤免疫治疗受到越来越多的关注, 许多新的免疫检查点或者肿瘤治疗靶点开始被发现, 但遗憾的是, 相当一部分的分子或靶点无法有效地实现临床转化。已批准的药物具有已知的安全概况和作用模式, 可迅速进入临床, 快速实现临床转化^[46]。MAOA 是 1 个在神经系统中被探索多年且已有临床药物可供选择的成熟靶点, 针对 MAOA 的抑制剂, 目前已成功应用于抗抑郁、帕金森病、阿尔茨海默病等疾病的临床治疗^[47]。

在前列腺癌、乳腺癌和脑胶质瘤等代表性实体瘤中, 针对肿瘤细胞上高表达的 MAOA, MAOIs 已被证明具有显著的肿瘤抑制效果^[48-49]。重新审视 MAOIs 在抗肿瘤治疗中的靶细胞, 尤其聚焦抑制性肿瘤免疫微环境展开肿瘤免疫治疗, 尝试与现有肿瘤治疗手段联合, 可能带来显著的治疗效果。在小鼠同种移植瘤模型中, 已证明 MAOIs 与抗 PD-1

单抗联合使用可有效抑制肿瘤生长, 发挥协同作用。此外, 在肿瘤患者中抑郁和焦虑都很常见: 癌症患者中严重抑郁的人数是普通人群的 4 倍, 多达 1/4 的癌症患者有临床上明显的抑郁和焦虑症状^[50], 且传统治疗癌症患者的化疗、放疗和 ICB 免疫疗法等往往会诱发或加重抑郁症状, 这些与中枢神经系统有关的副作用被认为与治疗引起的免疫反应和炎症有关^[51]。MAOIs 发挥自身多角度, 多途径抑制肿瘤作用的同时, 与其他多种抗肿瘤策略联合使用, 或将在提高抑瘤效果的同时, 减轻中枢神经系统的副作用, 可能为癌症患者提供抗抑郁和抗肿瘤的双重好处。

尽管 MAOIs 用于肿瘤免疫治疗有着非常好的临床应用潜力, 但必须考虑到其存在的不足, 部分 MAOIs 的副作用会极大地威胁患者的生存时间和生活质量。老年患者是癌症发病的重要人群, 也是免疫治疗的重点群体^[52]。已知 MAOIs 会导致高血压引起的严重头晕, 特别是在老年患者; 在考虑将 MAOIs 纳入老年患者的癌症疗法时, 应重点关注这一问题^[53]。酪胺通常由 MAOA 代谢, MAOIs 的高血压副作用也可能因饮食中酪胺的增加而变得更糟, 并可能导致致命的脑损伤^[54]。因此, 患者经常被限制饮食, 不能摄入富含酪胺的食物(如奶酪)。此外, 当与其他 5-HT 能药物一起使用时, MAOIs 可引起体内 5-HT 堆积, 进而导致 5-HT 综合征, 引起危及生命的行为和身体疾病如谵妄、神经肌肉活动过度, 甚至引起自杀的念头^[54]。尽管存在这些潜在的负面因素, 但应用 MAOIs 仍大有可为, 应优化药物构成, 改进给药方式, 以提高药物疗效和患者福利。

未来, 探索肿瘤微环境中更多免疫细胞上 MAOA 的作用与应用, 可能是扩大靶向 MAOA 肿瘤免疫治疗探索的新方向。最终, 这些策略可以将 MAOIs 与已有肿瘤免疫疗法相结合, 或可以更新药物组合, 实现临床转化, 优化治疗方案, 延缓肿瘤进展, 增加患者生存周期, 以期望未来能够真正实现 MAOA 作为肿瘤免疫联合治疗新靶点的临床转化。

参 考 文 献(References)

- [1] SHIH J C, CHEN K, RIDD M J. Monoamine oxidase: from genes to behavior [J]. Annu Rev Neurosci, 1999, 22: 197-217.
- [2] PINTAR J E, BREAKEFIELD X O. Monoamine oxidase (MAO) activity as a determinant in human neurophysiology [J].

- Behav Genet, 1982, 12(1): 53-68.
- [3] TIHONEN J, RAUTIAINEN M R, OLLILA H M, et al. Genetic background of extreme violent behavior [J]. Mol Psychiatry, 2015, 20(6): 786-792.
- [4] MEYER J H, GINOVRT N, BOOVARIWALA A, et al. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression [J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(11): 1209-1216.
- [5] BORTOLATO M, CHEN K, SHIH J C. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(13/14): 1527-1533.
- [6] HAN H, LI H, MA Y, et al. Monoamine oxidase A (MAOA): a promising target for prostate cancer therapy [J]. Cancer Lett, 2023, 563: 216188.
- [7] ALKHAWALDEH A, BARDAWEEL S. Molecular investigation of the antitumor effects of monoamine oxidase inhibitors in breast cancer cells [J]. Biomed Res Int, 2023, 2023: 2592691.
- [8] INABA-HASEGAWA K, SHAMOTO-NAGAI M, MARUYAMA W, et al. Type B and A monoamine oxidase and their inhibitors regulate the gene expression of Bcl-2 and neurotrophic factors in human glioblastoma U118MG cells: different signal pathways for neuroprotection by selegiline and rasagiline [J]. J Neural Transm, 2017, 124(9): 1055-1066.
- [9] CATHCART M K, BHATTACHARJEE A. Monoamine oxidase A (MAO-A): a signature marker of alternatively activated monocytes/macrophages [J]. Inflamm Cell Signal, 2014, 1(4): e161.
- [10] WANG X, LI B, KIM Y J, et al. Targeting monoamine oxidase A for T cell-based cancer immunotherapy [J]. Sci Immunol, 2021, 6(59): eabh2383.
- [11] WANG Y C, WANG X, YU J, et al. Targeting monoamine oxidase A-regulated tumor-associated macrophage polarization for cancer immunotherapy [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3530.
- [12] HODO T W, DE AQUINO M T P, SHIMAMOTO A, et al. Critical neurotransmitters in the neuroimmune network [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1869.
- [13] PAVLOV V A, CHAVAN S S, TRACEY K J. Molecular and functional neuroscience in immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 783-812.
- [14] LIU D, LIANG C H, HUANG B, et al. Tryptophan metabolism acts as a new anti-ferroptotic pathway to mediate tumor growth [J]. Adv Sci, 2023, 10(6): e2204006.
- [15] TALBOT S, FOSTER S L, WOOLF C J. Neuroimmunity: physiology and pathology [J]. Annu Rev Immunol, 2016, 34: 421-447.
- [16] HARE M L. Tyramine oxidase: a new enzyme system in liver [J]. Biochem J, 1928, 22(4): 968-979.
- [17] CHAN T A, YARCHOAN M, JAFFEE E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic [J]. Ann Oncol, 2019, 30(1): 44-56.
- [18] BOUTROS C, TARHINI A, ROUTIER E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(8): 473-486.
- [19] ZHANG H, DAI Z, WU W, et al. Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 184.
- [20] KUMAR V, CHAUDHARY N, GARG M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 49.
- [21] CHANG J, WU H, WU J, et al. Constructing a novel mitochondrial-related gene signature for evaluating the tumor immune microenvironment and predicting survival in stomach adenocarcinoma [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 191.
- [22] WANG G, ZHAO D, SPRING D J, et al. Genetics and biology of prostate cancer [J]. Genes Dev, 2018, 32(17/18): 1105-1140.
- [23] LAPIERRE J A, GEARY L A, JANG J K, et al. Deletion of monoamine oxidase A in a prostate cancer model enhances anti-tumor immunity through reduced immune suppression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 634: 100-107.
- [24] PAPAÏT A, ROMOLI J, STEFANI F R, et al. Fight the cancer, hit the CAF! [J]. Cancers, 2022, 14(15): 3570.
- [25] LI J, PU T, YIN L, et al. MAOA-mediated reprogramming of stromal fibroblasts promotes prostate tumorigenesis and cancer stemness [J]. Oncogene, 2020, 39(16): 3305-3321.
- [26] GWYNNE W D, SHAKEEL M S, WU J, et al. Monoamine oxidase-a activity is required for clonal tumorsphere formation by human breast tumor cells [J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 24: 59.
- [27] JIN C, LI J, YANG X, et al. Doxorubicin-isoniazid conjugate regulates immune response and tumor microenvironment to enhance cancer therapy [J]. Int J Pharm, 2023, 631: 122509.
- [28] LE RHUN E, PREUSSER M, ROTH P, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma [J]. Cancer Treat Rev, 2019, 80: 101896.
- [29] KUSHAL S, WANG W, VAIKARI V P, et al. Monoamine oxidase A (MAOA) inhibitors decrease glioma progression [J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 13842-13853.
- [30] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [31] YANG X, ZHAO D, LI Y, et al. Potential monoamine oxidase A inhibitor suppressing paclitaxel-resistant non-small cell lung cancer metastasis and growth [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(10): 2858-2866.
- [32] HUANG B, ZHOU Z, LIU J, et al. The role of monoamine oxidase A in HPV-16 E7-induced epithelial-mesenchymal transition and HIF-1 α protein accumulation in non-small cell lung cancer cells [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(14): 2692-2703.
- [33] DHABAL S, DAS P, BISWAS P, et al. Regulation of monoamine oxidase A (MAO-A) expression, activity, and function in IL-13-stimulated monocytes and A549 lung carcinoma cells [J]. J Biol Chem, 2018, 293(36): 14040-14064.

- [34] LI P C, SIDDIQI I N, MOTTOK A, et al. Monoamine oxidase A is highly expressed in classical Hodgkin lymphoma [J]. *J Pathol*, 2017, 243(2): 220-229.
- [35] HOUSSEIN E H, OLIVA D, SAMEE N A, et al. Liver Cancer Algorithm: a novel bio-inspired optimizer [J]. *Comput Biol Med*, 2023, 165: 107389.
- [36] MCLANE L M, ABDEL-HAKEEM M S, WHERRY E J. CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer [J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 457-495.
- [37] WHERRY E J, KURACHI M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 486-499.
- [38] NGUYEN L T, OHASHI P S. Clinical blockade of PD1 and LAG3-potential mechanisms of action [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(1): 45-56.
- [39] CHEN Y, LEON-PONTE M, PINGLE S C, et al. T lymphocytes possess the machinery for 5-HT synthesis, storage, degradation and release [J]. *Acta Physiol*, 2015, 213(4): 860-867.
- [40] BETHUNE M T, LI X H, YU J, et al. Isolation and characterization of NY-ESO-1-specific T cell receptors restricted on various MHC molecules [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(45): E10702-E10711.
- [41] PERANZONI E, LEMOINE J, VIMEUX L, et al. Macrophages impede CD8 T cells from reaching tumor cells and limit the efficacy of anti-PD-1 treatment [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(17): E4041-E4050.
- [42] BAUMEISTER S H, FREEMAN G J, DRANOFF G, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer [J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 539-573.
- [43] BORTOLATO M, CHEN K, GODAR S C, et al. Social deficits and perseverative behaviors, but not overt aggression, in MAO-A hypomorphic mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(13): 2674-2688.
- [44] FINBERG J P, RABEY J M. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 340.
- [45] GIDE T N, QUEK C, MENZIES A M, et al. Distinct immune cell populations define response to anti-PD-1 monotherapy and anti-PD-1/anti-CTLA-4 combined therapy [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 238-255.
- [46] WIMBISCUS M, KOSTENKO O, MALONE D. MAO inhibitors: risks, benefits, and lore [J]. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77(12): 859-882.
- [47] SHULMAN K I, HERRMANN N, WALKER S E. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression [J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(10): 789-797.
- [48] WANG K, LUO J, YEH S, et al. The MAO inhibitors phenelzine and cloglyline revert enzalutamide resistance in castration resistant prostate cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2689.
- [49] SUN W Y, CHOI J, CHA Y J, et al. Evaluation of the expression of amine oxidase proteins in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): E2775.
- [50] SHOVAL G, BALICER R D, FELDMAN B, et al. Adherence to antidepressant medications is associated with reduced premature mortality in patients with cancer: a nationwide cohort study [J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(10): 921-929.
- [51] ANDERSON M C, HASAN F, MCCRODDEN J M, et al. Monoamine oxidase inhibitors and the cheese effect [J]. *Neurochem Res*, 1993, 18(11): 1145-1149.
- [52] ELLISON E C, PAWLIK T M, WAY D P, et al. The impact of the aging population and incidence of cancer on future projections of general surgical workforce needs [J]. *Surgery*, 2018, 163(3): 553-559.
- [53] SABRI M A, SABER-AYAD M M. MAO Inhibitors [M]. Treasure Island; Stat Pearls; 2023.
- [54] CARRADORI S, SECCI D, PETZER J P. MAO inhibitors and their wider applications: a patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(3): 211-226.

[收稿日期] 2023-12-19