

肿瘤靶向治疗的新型细胞载体分析

罗 阔 综述, 陈晓品 审校(重庆医科大学第一临床学院, 重庆 400016)

【关键词】 肿瘤; 靶向治疗; 细胞因子诱导杀伤细胞

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 04. 040 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)04-0524-02

靶向治疗不仅可以直接杀伤肿瘤细胞,还能够用作靶向性病毒载体,因此具有十分广泛的应用领域。现阶段肿瘤靶向治疗多利用具备高杀伤力、低免疫原性的病毒,例如 SPG500、ONYX015 以及 CV706 等源自腺病毒的低免疫原性病毒,或 MTH-68/H、PV701 等源自新城疫病毒的低免疫原性病毒等^[1-5]。

1 传统给药方法与靶向治疗方法

1.1 传统给药方法 对于传统的病毒通常采用瘤体注射或者静脉注射的给药方式。瘤体注射给药是指直接将病毒注射于患者的肿瘤部位,可以高效地使病毒到达肿瘤细胞所处位置。静脉注射给药是指将病毒注入患者的静脉中,主要适用于已出现肿瘤全身弥漫转移的患者。瘤体注射以及静脉注射方法均存在较多的缺陷。首先,瘤体注射往往会给患者造成一定的损伤,无法应用于风险较高、操作较为复杂、肿瘤性质为恶性或者发生了全身转移的手术患者。其次,静脉注射使病毒直接进入了人体的血液循环,易导致病毒非特异性黏附于血细胞以及血管内壁,或者受到抗体的中和作用而丧失感染作用。此外,静脉注射还由于病毒的高度损耗而使仅少量病毒可到达肿瘤组织,因此临床疗效有限。

1.2 靶向治疗方法 由于传统的给药方法难以达到理想的临床治疗效果,细胞载体靶向治疗方法便应运而生^[6-8]。细胞载体靶向给药是指将病毒包备于拥有肿瘤识别能力的细胞中,然后通过静脉注射的方式使上述具有趋向性的细胞高效地到达肿瘤组织。当前已经得到应用的靶向细胞包括具有肿瘤细胞特性、淋巴细胞特性的细胞等。然而,除淋巴细胞具备较强的趋向能力外,其他细胞都难以使病毒顺利到达肿瘤组织。上述细胞的识别类型也较为单一,某些具备肿瘤特性的细胞还可能在患者体内形成新的肿瘤组织。此外,上述细胞难以在体外进行培养以及扩增,在进入人体后也难以逃避免疫系统的识别^[9-10]。因此,有必要寻找一种新的具备广谱识别能力、安全性高、穿透力强的新型细胞载体。细胞因子诱导杀伤细胞可以成功地掩护病毒逃避免疫监视、具有较强的血管穿透力,进而使得病毒可以高效到达肿瘤组织,因此作为细胞载体的应用前景十分广阔。

2 细胞因子诱导杀伤细胞的特性及应用

2.1 细胞因子诱导杀伤细胞的特性 细胞因子诱导杀伤细胞作为一种新型细胞载体,是在体外经过各种不同的细胞因子刺激诱导生成的异质细胞^[11]。细胞因子诱导杀伤细胞具备以下特性。(1)容易培养:细胞因子诱导杀伤细胞是从患者的外周血中分离、纯化的单个核细胞,经 CD3 单克隆抗体、白细胞介素-1 α 等的共同刺激而得到的,因此具备较强的体外扩增能力。(2)高度安全:细胞因子诱导杀伤细胞是从患者自身外周血中获得的,所以不会引发免疫排斥反应;细胞因子诱导杀伤

细胞不属于肿瘤细胞,所以不会在患者体内形成肿瘤组织,因此具备更高的安全性。(3)广谱识别能力:细胞因子诱导杀伤细胞可以对肿瘤趋化因子进行有效识别,进而可以更加高效地穿透血管到达肿瘤组织,并通过结合肿瘤表面的配体而发挥肿瘤杀伤效应。(4)掩护功能:由于细胞因子诱导杀伤细胞来源于人体的 T 淋巴细胞,所以没有抗原递呈功能,因此可以携带病毒顺利逃避免疫系统的监视而抵达肿瘤部位。(5)高效的穿透力:受趋化因子的作用,淋巴细胞可以通过改变形态而穿透血管上皮,并到达肿瘤组织。此外,细胞因子诱导杀伤细胞在释放病毒之前便可以对肿瘤起到一定的杀伤作用,更有利于其携带的病毒抵达肿瘤组织的内部,降低了感染等造成的病毒损失。

2.2 适宜细胞因子诱导杀伤细胞载体的病毒 适宜细胞因子诱导杀伤细胞载体的病毒主要包括增殖型以及非增殖型两类^[12-15]。增殖型病毒能够借助自身的增殖功能,使肿瘤细胞分裂、降解,或者通过抗瘤基因的作用,使肿瘤细胞逐渐死亡。传统的给药方法由于无法将病毒直接导入细胞因子诱导杀伤细胞中,因此需对病毒进行适当的改造。通常适宜细胞因子诱导杀伤细胞载体的病毒应当具备以下三方面特征。(1)限制性:具备选择性感染肿瘤细胞的能力,具备足够的安全性,在患者出现严重不良反应时,先通过二次防范手段进行控制;(2)感染性:可以实现对细胞因子诱导杀伤细胞的高度感染;(3)可调控性:载体细胞可以对病毒的增殖起到调控作用。

3 靶向治疗的作用机制及效果

细胞因子诱导杀伤细胞及其所携带的病毒均能对肿瘤细胞发挥杀伤作用^[16-17]。(1)直接杀伤功能:细胞因子诱导杀伤细胞在接触到效应细胞或者受淋巴因子刺激后,可释放胞质颗粒,进而发挥对肿瘤细胞的直接杀伤作用。(2)促进肿瘤凋亡:细胞因子诱导杀伤细胞可以表达 FasL 蛋白,进而发挥促进肿瘤细胞逐渐凋亡的作用^[18]。(3)调节免疫应答系统:细胞因子诱导杀伤细胞一方面能够通过分泌白细胞介素、干扰素等直接杀伤肿瘤,还能够通过调节免疫应答系统,发挥针对肿瘤细胞的杀伤作用。将病毒装载于载体细胞中,有效弥补了传统给药的不足之处,并且通过对二者进行结合,大大提高细胞的增殖能力,进而可以长久地发挥对肿瘤细胞的杀伤作用。除此之外,患者自身的免疫系统在细胞因子诱导杀伤细胞以及病毒的共同刺激作用下,也能够发挥较为长久的抗肿瘤作用。首先,细胞因子诱导杀伤细胞可以产生大量的细胞因子,从而直接刺激免疫细胞产生相应的效应细胞,抑制肿瘤的发展。其次,病毒在溶瘤过程中产生的物质可刺激患者体内的细胞因子、粒细胞等大量释放,并且可以发挥疫苗反应,从而达到机体全身抗瘤的目的^[19-20]。(4)插入片段的协同作用:通过在病毒的基因组中插入白细胞介素-12 等相关的活化因子,能够进一

步提高细胞的抗瘤功能,进而达到更好的抗瘤效果。

总而言之,随着研究的不断深入,细胞因子诱导杀伤细胞的抗肿瘤效果将不断提高,其他的病毒细胞载体也在不断被发现和应用;靶向治疗的细胞载体也将能够更加安全、高效地发挥运载病毒的功能,具有更加理想的抗瘤效果。

参考文献

[1] 王树斌,袁飞,武云. 纳米载体在肿瘤靶向治疗中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(29): 5739-5742.

[2] 刘杏娥,孙晓东,吴金民. MAGE-3 DNA 疫苗的构建及其免疫效果的观察[J]. 生物工程学报, 2004, 20(2): 165-169.

[3] 杨文字,黄宗海. 肿瘤基因治疗阳离子载体应用中的问题与策略[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(2): 191-194.

[4] 戴维德. LDL 受体在光动力学治疗肿瘤过程中对靶细胞吸收光敏剂的影响[J]. 中国激光医学杂志, 2004, 13(1): 67.

[5] 肖樟生. 由肿瘤特异性启动子 mTERT promotor 驱动的 m4-1BBL 基因治疗小鼠肝细胞肝癌的实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2009.

[6] 倪芳,鲁茁壮,王立生. 靶向性腺病毒载体的研究进展[J]. 军事医学科学院院刊, 2006, 30(2): 188-191.

[7] 宋现让,迟伟玲,魏玲,等. 慢病毒 shRNA 表达载体介导人肿瘤细胞基因稳定沉默的影响因素[J]. 中国生物工程杂志, 2007, 27(2): 19-23.

[8] 曹利民,潘宇红. 受体介导的基因转移治疗肿瘤的研究现状[J]. 南通医学院学报, 2003, 23(1): 109-111.

[9] 刘海峰,房殿春. 肿瘤靶向治疗[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(16): 1491-1493.

[10] 张明明,邱峰. 基因治疗载体的研究进展[J]. 科技资讯, 2011, 8(17): 225.

[11] 葛葵葵. NK 细胞活化受体 CD226 的表达及功能研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2009.

[12] 张婷,赵迎泽,罗进勇,等. HBX 基因逆转录病毒载体的构建及在 LO2 细胞内的稳定表达[J]. 南方医科大学学报, 2010, 5(7): 1526-1529.

[13] 李跃萍,宋丽萍,邱曙东. 慢病毒载体在肿瘤基因治疗中的应用[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(12): 1614-1617.

[14] 贾玉. Herceptin-NKG2D 配体融合蛋白的抗肿瘤研究[D]. 杭州: 浙江理工大学, 2010.

[15] 范黎. 壳聚糖智能靶向抗肿瘤药物运载系统研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2010.

[16] 林凤秋. 基因治疗及其在遗传性血液病中的应用[J]. 国际输血及血液学杂志, 2010, 8(4): 371-373.

[17] 陈娟,余英豪. 淋巴瘤基因治疗相关技术的研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2010, 4(1): 88-90.

[18] 丁凡,邵增务. 骨肉瘤基因治疗研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16(17): 1326-1328.

[19] 陆晓. 阳离子聚合物 PC 偶联小分子药物协同基因的抗肿瘤活性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2011.

[20] 曾宪成,陈伟,张彤. 人类白细胞抗原-G RNA 干扰载体的构建及效应检测[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 9(7): 712-717.

(收稿日期: 2013-07-23 修回日期: 2013-09-29)

(上接第 523 页)

et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis[J]. J Hepatol, 2011, 54(6): 1224-1229.

[11] Fealy CE, Haus JM, Solomon TP, et al. Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Appl Physiol, 2012, 113(1): 1-6.

[12] Choromanska B, Mysliwiec P, Dadan J, et al. The clinical significance of fatty acid binding proteins[J]. Postepy Hig Med Dosw, 2011, 65(4): 759-763.

[13] Koh JH, Shin YG, Nam SM, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2009, 32(1): 147-152.

[14] Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Bednarz-Misa I, et al. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein, juvenile obesity, and metabolic syndrome[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011, 24(7): 921-928.

[15] Huang CL, Wu YW, Wu CC, et al. Association between serum adipocyte fatty-acid binding protein concentrations, left ventricular function and myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease[J/OL]. Cardiovasc Diabetol, 2013-07-17 [2013-12-27], ht-

tp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866022.

[16] Kim TN, Won JC, Kim YJ, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels are independently associated with sarcopenic obesity [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(2): 210-217.

[17] Karasek D, Vaverkova H, Frysak Z, et al. Relationship between serum adipocyte fatty acid-binding protein and endothelial/hemostatic markers in dyslipidemic subjects [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2012, 33(2): 26-31.

[18] Hoo RL, Lee IP, Zhou M, et al. Pharmacological inhibition of adipocyte fatty acid binding protein alleviates both acute liver injury and non-alcoholic steatohepatitis in mice [J]. J Hepatol, 2013, 58(2): 358-364.

[19] Kim YC, Cho YK, Lee WY, et al. Serum adipocyte-specific fatty acid-binding protein is associated with nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects[J]. J Nutr Biochem, 2011, 22(3): 289-292.

[20] Yoon MY, Sung JM, Song CS, et al. Enhanced A-FABP expression in visceral fat potential contributor to the progression of NASH [J]. Clin and Mol Hepatol, 2012, 18(3): 279-286.

(收稿日期: 2013-09-12 修回日期: 2013-12-02)