

间充质干细胞在肿瘤靶向治疗中的应用

朱天怡 徐俊楠 田军 张星星 童林荣 邓常文 白冲

摘要 间充质干细胞是一种来源于中胚层的非造血干细胞,除干细胞所具有的增殖、自我更新、分化能力外,其还具有低免疫原性和肿瘤趋向性。在对于该细胞的不断研究中,人们利用该细胞的这一特点通过细胞工程学改造,使其成为抗癌因子、溶瘤病毒、化疗药物、转化药物等抗癌成分的载体,利用这一细胞载体逃过机体的免疫监控系统后聚集于肿瘤部位释放抗癌成分而对肿瘤组织进行治疗,为肿瘤的靶向治疗提供了新的方向和希望。

关键词 间充质干细胞 肿瘤 转移 靶向治疗 药物载体

[中图分类号] R73

[文献标识码] A

随着肿瘤诊断学、治疗学的不断发展,在降低肿瘤发生率、提高患者生存治疗、改善患者预后中,预防、早期诊断和靶向治疗成为十分重要的 3 个环节,围绕这些环节各类的研究在不断进行着。其中,间充质干细胞,这类存在于成体且具有多项分化潜能的非造血干细胞进入科学工作者的视野。在针对这一细胞的不断研究中,研究人员发现,间充质干细胞所具有的低免疫原性和追踪肿瘤细胞的特性在对于肿瘤的靶向治疗中具有相当的应用前景,本文也就近年来这一细胞在肿瘤靶向治疗中的研究做一综述。

一、间充质干细胞的概述

间充质干细胞于 19 世纪 60 年代由 Cohnheim 在骨髓中发现,初步认为这是一种基质细胞,随后人们逐渐发现这类细胞在维护造血器官微环境中发挥着重要的作用。20 世纪 60~70 年代,Friedenstein、Owen、Caplan 等采用梯度离心的方式从骨髓中提取了这一细胞,并证实这一细胞具有黏附和增殖的能力,其表面表达有 CD105、CD73 抗原,并正式将这一细胞命名为间充质干细胞。

间充质干细胞是一类来源于中胚层的具有多向分化潜能的非造血干细胞,其具有低免疫原性,能够不断的增殖更新,也能够在一定的条件下向脂肪细胞、软骨细胞、骨细胞等多种细胞分化。流式分析发现其表面表达有 CD105、CD73、CD44 等分子, MHC

II 类分子的表达水平较低,而造血干细胞常表达的 CD45 和 CD31 在间充质干细胞的表面则是缺失的^[1]。该细胞可由多种组织获得,包括骨髓、脂肪、脐带血等,目前较多的研究采用骨髓来源的间充质干细胞,但由于其在获取时具有一定的创伤、数量有限、年长者骨髓获取的细胞活性较低等缺点,近年来脂肪与脐带血来源的间充质干细胞也逐渐成为研究的热点。

而由于这种具有多向分化潜能的细胞免疫原性低、具有肿瘤趋向性、并且能够分泌多种免疫因子,间充质干细胞成为损伤组织修复、自身免疫疾病和肿瘤的诊断治疗研究的热点。

二、间充质干细胞在肿瘤靶向治疗中的研究与应用

在早期的研究中人们发现,输注间充质干细胞后,其能够通过调节 Wnt 信号途径抑制肿瘤的增殖和肿瘤克隆的形成,也能够通过 PI₃K/AKT 旁路抑制 Kaposi's 肉瘤的生长^[2,3]。这一通过细胞接触或者分泌途径发挥有抗肿瘤作用的特性,使间充质干细胞的研究领域中多了一个新的方向,也使其在肿瘤治疗领域占有了一席之地。

在随后的研究中人们发现,间充质干细胞具有低免疫原性,异体的细胞也能够逃过机体的免疫监视系统。当机体存在损伤、缺血、肿瘤等情况时,该细胞能够迅速跨过内皮细胞屏障迁移聚集至受损部位,虽然其详细的机制尚不清楚,但很多研究提示其迁移的发生有赖于不同的细胞因子/受体的相互作用,如 SDF-1 和其受体 CXCR4 的相互作用就在间充质干细胞的肿瘤趋向性中发挥着重要的作用,上调 CXCR4 的水平能够明显促进的肿瘤的迁移的能力,而抑制其水

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270073,81273319)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院呼吸内科(朱天怡、张星星、童林荣、邓常文、白冲);100094 北京,解放军第 309 医院(徐俊楠);310058 杭州,浙江大学免疫系(田军)(注:朱天怡、徐俊楠为并列第一作者)

通讯作者:白冲,电子信箱:sky-lmt@sohu.com

平后肿瘤的迁移能力则明显的下降^[4]。而其他细胞因子/受体如 SCF - c - Kit、HGF/c - Met、VEGF/VEGFR、PDGF/PDGFR、MCP - 1/CCR2、HMGB1/RAGE 等也同样参与在这一过程当中,不同的细胞因子及受体水平的改变,调节着间充质干细胞的迁移速率和方向,使其能够追踪肿瘤细胞的足迹,迁移聚集至肿瘤的原发及转移部位^[5]。

一直以来,在肿瘤靶向治疗的研究中,抗肿瘤药物载体的选择都是研究中的重点,良好的载体在携带抗肿瘤的药物进入机体后能够逃过机体的免疫监控系统、特异的聚集于肿瘤部位释放抗癌药物,而间充质干细胞所具有的低免疫原性和肿瘤趋向性正应和了靶向治疗药物载体的这些需要。人们通过细胞工程技术将其改造成为各种抗癌成分的载体,使其携带抗癌因子、溶瘤病毒、抗癌药物纳米微粒、抗癌药物前体转化因子等成分,在其注入实验体后迁移至肿瘤原发灶或者转移灶释放目的成分,进而干扰肿瘤的生长。

作为抗癌细胞因子的载体,通过表达增加间充质干细胞 IL - 12 的分泌,不但能够有效地抑制黑色素瘤、乳腺癌和肝癌等肿瘤细胞向淋巴结的转移,也能够明显的增加肿瘤细胞的凋亡^[6]。增加间充质干细胞 IL - 18 的分泌,能够增加 T 细胞的浸润并且增强机体的长时程抗肿瘤免疫^[7]。CX3CL1 是一种作用较强的 T 细胞趋化因子,在肺部转移癌的研究中,增加间充质干细胞 CX3CL1 的分泌,能够明显控制小鼠转移癌的病情,增加小鼠的存活率^[8]。在其他的类似的研究中,增加间充质干细胞分泌抗癌因子,如 IL - 2、TSP - 1、IFN - α、IFN - β、IFN - γ 等,均发现能有效地抑制肿瘤增殖、促进肿瘤凋亡、增加实验动物的存活率,也有实验将几种抗癌方式结合,更进一步地促进了抗癌的作用^[9~11]。

在体外实验中发现一些病毒能有一定选择性地杀伤肿瘤细胞,但是由于机体免疫防御系统的清除作用使其很难在瘤体内达到有效的浓度从而发挥有效的抗癌作用,而单纯通过增大病毒的剂量提高治疗浓度则又可能导致病毒对于机体正常组织的错误攻击^[12]。研究人员通过细胞工程技术将间充质干细胞作为条件复制溶瘤腺病毒、Delta24 - RGD 等病毒的载体注入实验动物体内,携带有少量病毒的细胞逃过免疫监控系统后聚集于原发及转移肿瘤部位释放溶瘤病毒,顺利达到了对机体较小损害下的有效的抗癌作用^[13]。

化学治疗作为目前肿瘤治疗的一线疗法成为医学工作者的研究重点,大部分的抗肿瘤药物在作用于肿瘤细胞的同时对于正常细胞也具有杀伤作用,提高化疗药物的靶向性,不但可以减小化疗药物的用量,也可以减少其对正常组织的杀伤。将包裹了化疗药物的微粒通过细胞内吞等方式植入间充质干细胞内,在其帮助下逃过机体的免疫防御系统到达肿瘤组织后逐渐释放,使其在肿瘤局部达到一定的浓度进而发挥作用,这一直是科学工作者希望达到的理想状态。由于间充质干细胞所具有的特性,也使其成为化疗药物的候选载体。一些研究通过改变抗肿瘤药物微粒的大小、携带电荷情况、表面分子等来影响药物微粒进出间充质干细胞的效率和时机,控制这一载体携带药物的数量以及释放的时机,进而调控化疗药物的局部达峰时间和治疗浓度^[14]。但由于临床一线的抗肿瘤药物普遍具有较强的细胞毒性,在细胞内达到一定浓度时对于间充质干细胞本身也具有杀伤作用,如何提高其对化疗药物的耐受性也成为该领域科学工作者关注的问题,一些研究通过分离不同的细胞亚群或者转入耐药基因来提高间充质干细胞对肿瘤药物的耐受性,也有一些研究通过转换载药的思路来进一步发展间充质干细胞作为药物载体的潜能。近年来,有研究通过细胞工程技术使间充质干细胞过表达一些酶,配合无毒的抗肿瘤药物前体达到局部的抗肿瘤作用。胞嘧啶脱氨酶能够使无毒的 5 - FU 转变成具有抗癌作用 5 - FU,表达有胞嘧啶脱氨酶的间充质干细胞聚集到肿瘤部位后,能够通过这一酶的转化作用使注入体内无毒的 5 - FU 发生转变进而肿瘤部位产生抗癌作用^[15]。单纯疱疹病毒胸苷激酶能够增加更昔洛韦的敏感度,表达这一酶的间充质干细胞在注入肿瘤或者肿瘤附近后,能够有效地减小胶质瘤的体积,使药物的疗效更佳明显^[16]。通过对以上这些途径的不断探索,给肿瘤的靶向治疗带来了新希望。

三、间充质干细胞靶向治疗存在的风险

与其他治疗方式具有不良反应一样,间充质干细胞在发挥抗癌作用的同时也存在对机体产生负向作用的风险,其中异位的分化、免疫的抑制以及一定的促瘤转移的特性成为人们担忧的重点。间充质干细胞具有多向分化的潜能,在对注入这一细胞的动物进行长期观察后发现,定植于肾脏的细胞可能分化为脂肪细胞使肾小球出现脂肪化,定植于肺部的细胞也可能在后期出现骨样的病灶^[17,18]。虽然目前的研究尚未发现这些异位的分化对实验体产生更进一步的影

响,但仍需更远期的观察和研究。绝大部分的肿瘤患者其免疫系统的功能存在损伤,间充质干细胞的免疫抑制作用可能导致机体免疫功能的进一步下降进而增加严重感染的概率。除了异位的分化、免疫抑制风险外,间充质干细胞也可能通过自身的变异、促癌因子的分泌,促进肿瘤生长和转移的能力。有研究发现这一细胞在多代以后可能发生变异成为肿瘤干细胞发生致瘤作用,并能大大提高乳腺癌癌细胞的转移能力,研究人员也发现调节这一细胞迁移能力的SDF-1/CXCR4与多种血液肿瘤的耐药与复发相关,其产生的天冬酰胺酶也会导致急性淋巴细胞白血病对治疗耐受^[19~21]。

利用间充质干细胞所具有的低免疫原性、肿瘤趋向性等特点,通过细胞工程学等技术对其进行改造,使这一细胞在肿瘤的靶向治疗中产生不可估量的应用潜力。然而这一细胞的靶向治疗也是一把双刃剑,间充质干细胞所具有的多向分化潜能是否在远期造成异位的组织分化甚至癌变,其免疫抑制作用是否会加重肿瘤等本身具有免疫缺陷患者的病情,其分泌的具有促癌生长、转移的因子是否会恶化肿瘤的情况,这些都是我们在期待这一细胞带来诊断、治疗价值的同时所不能忽视的问题。如何控制这一细胞潜在风险,趋利避害,甚至转换思路变劣势为优势,使其在肿瘤等疾病的诊治中进一步发挥功效,仍有待于科学工作者进一步的研究探讨,我们也期待对于这一细胞的不断研究为肿瘤等疾病的诊治带来新的前景。

参考文献

- 1 Chamberlain G, Fox J, Ashton B, et al. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing [J]. *Stem Cells*, 2007, 25 (11): 2739~2749
- 2 Qiao L, Xu Z, Zhao T, et al. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model [J]. *Cell Res*, 2008, 18 (4): 500~507
- 3 Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1235~1247
- 4 Momin EN, Vela G, Zaidi HA, et al. The oncogenic potential of mesenchymal stem cells in the treatment of cancer: directions for future research [J]. *Curr Immunol Rev*, 2010, 6(2): 137~148
- 5 Shah K. Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(8): 739~748
- 6 Chen X, Lin X, Zhao J, et al. A tumor-selective biotherapy with prolonged impact on established metastases based on cytokine gene-engineered MSCs [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(4): 749~756
- 7 Xu X, Yang G, Zhang H, et al. Evaluating dual activity LPA receptor pan-antagonist/autotaxin inhibitors as anti-cancer agents in vivo using engineered human tumors [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, 89(3~4): 140~146
- 8 Xin H, Sun R, Kanehira M, et al. Intratracheal delivery of CX3CL1-expressing mesenchymal stem cells to multiple lung tumors [J]. *Mol Med*, 2009, 15(9~10): 321~327
- 9 Ren C, Kumar S, Chanda D, et al., Ponnazhagan S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells producing interferon-alpha in a mouse melanoma lung metastasis model [J]. *Stem Cells*, 2008, 26 (9): 2332~2338
- 10 van Eekelen M, Sasportas LS, Kasmieh R, et al. Human stem cells expressing novel TSP-1 variant have anti-angiogenic effect on brain tumors [J]. *Oncogene*, 2010, 29(22): 3185~3195
- 11 Seo SH, Kim KS, Park SH, et al. The effects of mesenchymal stem cells injected via different routes on modified IL-12-mediated anti-tumor activity [J]. *Gene Ther*, 2011, 18(5): 488~495
- 12 Nakashima H, Kaur B, Chiocca EA. Directing systemic oncolytic viral delivery to tumors via carrier cells [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(2~3): 119~126
- 13 Yong RL, Shinohima N, Fueyo J, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells for intravascular delivery of oncolytic adenovirus Delta24-RGD to human gliomas [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (23): 8932~8940
- 14 Gao Z, Zhang L, Hu J, et al. Mesenchymal stem cells: a potential targeted-delivery vehicle for anti-cancer drug, loaded nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2013, 9(2): 174~184
- 15 Shah K. Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(8): 739~748
- 16 Miletic H, Fischer Y, Litwak S, et al. Bystander killing of malignant glioma by bone marrow-derived tumor-infiltrating progenitor cells expressing a suicide gene [J]. *Mol Ther*, 2007, 15(7): 1373~1381
- 17 Kunter U, Rong S, Boor P, et al. Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(6): 1754~1764
- 18 Aguilar S, Nye E, Chan J, et al. Murine but not human mesenchymal stem cells generate osteosarcoma-like lesions in the lung [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(6): 1586~1594
- 19 Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2007, 449(7162): 557~563
- 20 Francois S, Bensidhoum M, Mouiseddine M, et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(4): 1020~1029
- 21 Iwamoto S, Mihara K, Downing JR, et al. Mesenchymal cells regulate the response of acute lymphoblastic leukemia cells to asparaginase [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(4): 1049~1057

(收稿日期:2013-09-13)

(修回日期:2013-10-10)