

《科技导报》编辑委员会

顾问:韩启德,周光召

主任:白春礼

副主任:冯长根,沈爱民,苏青,王务林,史永超

编委(以姓名笔划为序):

于起峰 王飞跃 王中林 王恩哥 王海波 王遵来 邓玉林 邓甲昊 叶中华 叶兴国 吕植 吕建仁 任福君
任福继 许绍燮 朱茂炎 严纯华 严陆光 严晋跃 吴立新 吴智深 宋永华 宋伟宏 汪玉 张伟 张骏
张开逊 张知彬 李华 李磊 李百炼 李家春 李家洋 杨卫 杨玉良 杨秀生 沈志强 哈木拉提·吾甫尔
沈美庆 肖宏 陈政 陈运泰 陈赛娟 屈冬玉 郑磊 罗勇 金红光 姚檀栋 钟群鹏 饶子和 秦大河
翁端 袁亚湘 郭雷 郭孔辉 高福 高炜 唐劲天 康健 阎克平 龚克 景国勋 游苏宁 谢和平
鲁晓波 廖育群 蔡荣根 裴钢 薛勇彪 魏炳波

·封面图片说明·

靶向抗肿瘤药物的开发和利用



随着分子生物学的飞速发展,肿瘤的治疗药物开始由传统的广谱细胞毒作用模式向分子靶向抗肿瘤作用模式发展。2013年分子靶向药物全球销售额接近500亿美元。分子靶向抗肿瘤药物按照作用机制主要分为:细胞信号转导、肿瘤新生血管生成、胞外基质、细胞周期、细胞凋亡、DNA损伤修复系统、泛素化-蛋白酶体系统、白喉管遗传修饰系统、肿瘤代谢和肿瘤疫苗10大类。

早在1906年,德国的药物化学家保罗·艾利息(Paul Ehrlich)就设想利用对器官有亲和力的物质作为载体,将药物或毒性物质带到病灶上,因此称这种物质为定向药物。

作为定向药物的一种,免疫毒素是由具有催化作用的毒素和有适当导向作用的细胞因子、短肽激素或者抗体构建的具有药理活性的生物制剂,主要应用于肿瘤的导向治疗。导向治疗是一种有望代替化疗或者与传统化疗联合用药的新治疗手段,免疫毒素是达到导向治疗的一个重要的发展方向,通过特异性抗体或细胞因子、激素等与毒素连接,前者作为导向部分,即配体,可以引导分子到达肿瘤部位并与肿瘤细胞表面的过量表达的该种受体结合,后者作为毒素部分,即杀灭肿瘤细胞的部分。部分免疫毒素,如国外的 OVB3-PE、IgG-HD37-dgA、Ig-RFB4-dgA、B3-PE40 和国内的 LHRH-PE40 等已进入临床观察。DAB389-IL-2 (商品名为 ONTAK) 在美国已通过美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,显示良好的疗效。中国在免疫毒素的研究方面起步较晚,同时由于此类药物开发存在技术门槛高、设计复杂、高成本、高风险的问题,所以至今还未有免疫毒素类的抗肿瘤药物上市。目前以绿脓杆菌外毒素A(PE)的截短形式 PE40 及 PE40 衍生物作为毒素部分,大量报道证实了这些融合蛋白的靶向性,其中 LHRH-PE40 已进入新药三期临床观察。但目前应用中还存在一个很大的问题,那就是由于实体瘤的结构问题,目前的靶向毒性蛋白中 PE 衍生物对于动物模型中生长旺盛的实体瘤起效不大。有报道 PE39KDEL 较 PE40 的活性更高。F3 肽几乎能与所有

被测试的肿瘤细胞和肿瘤血管内皮细胞高选择性地结合。因此,F3肽是针对肿瘤组织和肿瘤新生血管靶向给药的优良载体,能够携带 PE39KDEL 实现靶向给药。通过大肠杆菌表达的重组 F3-PE39KDEL 在实现可溶性表达的同时也具有较高的产量,重组蛋白纯度达到98%以上。

《科技导报》2014年第7期第15~21页发表了郭凯等的论文“重组F3肽-铜绿假单胞菌外毒素A抑制肿瘤生长的研究”,研究表明 F3-PE39KDEL 对人肺癌肿瘤细胞 A549 的抑制活性最强,其 IC_{50} 为 0.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。用 Bliss 法计算半数致死剂量 LD_{50} 为 1.1782 mg/kg,且雌雄动物未有显著性差别。在 0.4 mg/kg 给药剂量下,F3-PE39KDEL 能显著抑制人肺癌细胞 A549 在 Balb/c 裸鼠体内的生长,抑制率达到 53.1%。初步证实该融合蛋白对人结肠癌具有较好的抑制活性。创新的免疫毒素 F3-PE39KDEL 在体外和体内实验中均显示了良好的肿瘤抑制作用,以及较好的动物耐受性。

本期封面图片中的蛋白质结构图展示的是融合蛋白 F3-PE39KDEL 的 3D 卡通图,蛋白质一级结构通过 Swiss-Model 数据库网站预测,在此基础上使用 MyPOL 进行数据成像和展示,封面图片由山东省科学院生物研究所,郭凯制作并提供。本期封面由王静毅设计。

(责任编辑 吴晓丽)