

[文章编号] 1007-385X(2008)03-0238-05

CpG 对 X 线放射治疗 Lewis 肺癌小鼠移植瘤的增敏效应

袁素娟, 乔田奎*, 史继敏, 何惠忠 (复旦大学附属金山医院放疗科, 上海金山 200540)

[摘要] 目的: 探讨含胞嘧啶-磷酸盐-鸟嘌呤基序的寡脱氧核苷酸(cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotide, CpG ODN)对 X 线照射荷瘤小鼠 Lewis 肺癌的放疗增敏作用。方法: 在小鼠右前腋窝接种 Lewis 肺癌细胞, 制备荷瘤小鼠模型, 将 32 只荷瘤小鼠随机分为 4 组: 对照组, 无任何处理; X 线照射组, 3 Gy/次, 第 1、3、5、8、10、12 天照射, 总剂量 18 Gy; CpG 组, 第 1、3、5、8、10、12 天注射, 每次腹腔注射 CpG ODN 0.05 mg; D 组: CpG + X 线照射组, 每次 X 线照射前 6 h 腹腔注射 CpG ODN。观察各组移植瘤生长速度和各治疗组移植瘤生长延迟时间, H-E 染色法观察移植瘤组织病理变化, TUNEL 法检测细胞凋亡。结果: 成功建立荷 Lewis 肺癌小鼠模型, 经治疗后各组小鼠移植瘤体积都较对照组明显减小 ($P < 0.01$), CpG + X 线照射组移植瘤体积最小; X 线照射组移植瘤的生长延迟时间为 2.1 d, CpG 组为 2.3 d, CpG + X 线照射组为 4.8 d, CpG ODN 的放射增敏比为 2.09。H-E 染色病理观察到各治疗组都较对照组移植瘤坏死明显, CpG + X 线照射组最显著。TUNEL 法检测对照组移植瘤组织细胞凋亡率为 $(2.75 \pm 0.89)\%$, X 线照射组为 $(4.87 \pm 1.13)\%$, CpG 组为 $(7.63 \pm 1.41)\%$, CpG + X 线照射组为 $(32.63 \pm 4.66)\%$; 各治疗组都明显高于对照组, CpG + X 线照射组显著高于 X 线照射组和 CpG 组 ($P < 0.01$)。结论: CpG ODN 能明显提高 Lewis 肺癌移植瘤对 X 线的放射敏感性, 促进肿瘤细胞凋亡。

[关键词] 胞嘧啶-磷酸盐-鸟嘌呤基序寡脱氧核苷酸; Lewis 肺癌; 肿瘤生长延迟时间; 放射增敏比; 细胞凋亡

[中图分类号] R734.2; R730.54

[文献标志码] A

Enhancing effect of CpG on sensitivity of Lewis lung cancer to X-ray radiation in mice

YUAN Su-juan, QIAO Tian-kui*, SHI Ji-min, HE Hui-zhong (Department of Radiation Therapy, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200540, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the role of cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotide (CpG ODN) in enhancing the radiosensitivity to X-ray in mouse with Lewis lung cancer. **Methods:** The tumor-bearing mouse model was induced by injecting Lewis lung cancer cells into the right infra-axillary dermis. Thirty-two C57BL/6J mice were evenly randomized into 4 groups. Group A: the control group; Group B: the X-Ray radiation group; Group C: the CpG group; Group D: the CpG plus X-Ray radiation group. Group B was treated with X-Ray radiation only (3 Gy/F, on day 1, 3, 5, 8, 10, and 12; the total dose was 18 Gy); group C was administered with CpG ODN 0.05 mg on day 1, 3, 5, 8, 10, and 12; group D was administered with CpG ODN 6 h before X-ray radiation. The tumor growth and tumor growth delay (TGD) were observed in all groups. Meanwhile, the pathological change of the tumor tissue was observed with H-E staining method and the apoptosis of tumor cells were examined with the method of TUNEL. **Results:** The Lewis lung cancer-bearing model was successfully established in mice. The tumor volumes of the treatment groups were smaller than that in the control group ($P < 0.01$), and the tumor volume of group D was the smallest. The tumor growth delays were 2.1 d in group B, 2.3 d in group C, and 4.8 d in group D. The sensitization enhancement ratio of CpG ODN was 2.09. H-E staining showed that tumor necrosis in group B, C and D was more severe than that of control group, with the most severe one found in group D. TUNEL results revealed that the apoptosis rate were $(2.75 \pm 0.89)\%$ in group A, $(4.87 \pm 1.13)\%$ in group B, $(7.63 \pm 1.41)\%$ in group C, and $(32.63 \pm 4.66)\%$ in group D; the apoptosis rate of every

[基金项目] 上海市金山区特色专科基金资助项目 (No. 2005-II-05). Supported by the Excellent Subject Foundation of Shanghai Jinshan District (No. 2005-II-05)

[作者简介] 袁素娟 (1981-), 女, 山东省菏泽市人, 硕士研究生, 主要从事肿瘤放射治疗学方面的研究。E-mail: wutongyehappy@126.com

* Corresponding author. E-mail: qiaotk@yahoo.com.cn

therapy group was higher than that in the control group, and that of the group D significantly higher than those of group B and C ($P < 0.01$). **Conclusion:** CpG ODN can dramatically increase the radiosensitivity of tumor cells and promote their apoptosis.

[**Key words**] cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotide; Lewis lung cancer; tumor growth delay; the sensitization enhancement ratio; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2008, 15(3): 238-242]

肺癌是常见的恶性肿瘤,大部分患者发现肿瘤时都已经属于晚期,失去了手术的机会。放疗是重要的治疗手段之一,但有一部分患者的治疗效果不令人满意,寻找行之有效的放射增敏剂就成了多年来肿瘤放疗医师极为关注的问题。含胞嘧啶-磷酸盐-鸟嘌呤(cytosine-phosphate-guanine, CpG)基序是人工合成或存在于细菌、病毒和无脊椎动物 DNA 中的以非甲基化胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸为核心的 DNA 片段,具有强烈的免疫刺激活性,可激活多种免疫细胞产生多种细胞因子^[1]。由 CpG 基序诱生的 IL-12、TNF- α 、IFN 和 CTL 对肿瘤细胞均有抑制或杀伤作用^[2-4]。因此,CpG 基序可用于肿瘤的治疗。近年来,国外研究发现,含胞嘧啶-磷酸盐-鸟嘌呤基序的寡脱氧核苷酸序列(cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotide, CpG ODN)具有放射增敏作用,可以提高放射治疗的效果,而目前国内在这方面的研究报道较少。本实验则以 Lewis 肺癌小鼠移植瘤为模型,研究了 CpG ODN 的 X 线放射增敏作用。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料

C57BL/6J 纯系小鼠,由上海西普乐-必凯试验动物有限公司提供,动物许可证号:SCXK(沪)2003-0002。均选用雌性,鼠龄 6~8 周龄,体重为 18~22 g。

Lewis 肺癌瘤株,购买于中国科学院上海生命科学研究院,保存于 C57BL/6J 小鼠体内,每 2 周传代 1 次。

CpG ODN(1826)由上海生物工程有限公司合成,全链硫代修饰,溶于生理盐水,调整质量浓度为 0.5 mg/ml,保存于 4℃ 冰箱中。CpG ODN(1826)的序列为 5'-TCC ATG ACG TTC CTG ACG TT-3'。TUNEL 细胞凋亡原位检测试剂盒购于北京天银生化科技有限公司上海分公司。

1.2 荷瘤动物模型的建立

取传代 14 d 的 Lewis 肺癌荷瘤小鼠,引颈脱臼处死,在无菌条件下剥取肿瘤组织,去掉坏死部分及骨骼组织,在无菌平皿中剪碎,用组织研磨器研磨,

加 4℃ 生理盐水过滤,制成细胞悬液,调整质量细胞密度为 3.0×10^7 个/ml,在每只 C57BL/6J 纯系小鼠右腋部皮下注射细胞悬液 0.2 ml。

1.3 荷瘤动物实验治疗的分组及方法

C57BL/6J 纯系小鼠右腋部移植瘤体最大直径达到 0.8~1.0 cm 时,将荷瘤小鼠随机分组:荷瘤对照组(以下简称对照组)($n = 8$);X 线照射组($n = 8$);CpG 组($n = 8$);CpG + X 线照射组($n = 8$)。X 线照射组和 CpG + X 线照射组小鼠进行 6 MV 的 X 线照射,照射时间为第 1、3、5、8、10、12 天,3 Gy/F,总剂量为 18 Gy/6F。CpG 组和 CpG + X 线照射组每只小鼠每次腹腔注射 CpG ODN 0.05 mg,注射时间为第 1、3、5、8、10、12 天,注射总量 0.3 mg;CpG + X 线照射组小鼠 X 线照射前 6 h 腹腔注射 CpG ODN。

1.4 移植瘤治疗的疗效观察

1.4.1 肿瘤生长曲线 实验过程中,每隔 1 d 由专人用游标卡尺测量肿瘤生长的体积。体积(V) = $1/6AB^2\pi(A > B)^{[5]}$,A 为肿瘤测量的最大长径,B 为与 A 垂直的最大横径。计算各组小鼠肿瘤平均体积,绘制肿瘤生长曲线,依此比较各组小鼠肿瘤的生长情况。

1.4.2 肿瘤生长延迟时间(tumor growth delay, TGD)及放射增敏比(the sensitization enhancement ratio, SER) TGD:当实验组肿瘤体积增至实验开始时体积的 4 倍所需的时间 D 与对照组肿瘤所需时间 D_0 的差值^[6]。SER: CpG ODN(1826) + X 线照射组的肿瘤生长延迟时间与 X 线照射组的肿瘤生长延迟时间之比, $SER = TGD_{\text{增敏治疗}} / TGD_{\text{放射对照}}$ 。

1.5 移植瘤组织病理观察

开始治疗后 15 d 处死小鼠,取肿瘤组织。4% 中性甲醛液固定,乙醇逐级脱水,石蜡包埋,切片, H-E 染色,树胶固封,普通光镜下(100 倍)观察肿瘤组织情况。

1.6 TUNEL 法检测移植瘤细胞的凋亡

取移植瘤组织,4% 中性甲醛液固定,乙醇逐级脱水,石蜡包埋,切片,脱蜡,TUNEL 法检测细胞凋亡率:(1)3% H_2O_2 室温孵育 10 min,去除内源性过

氧化物酶。PBS 冲洗 2 min,3 次。(2)滴加 0.1% TritonX-100,4 °C、2 min,PBS 冲洗 2 min,3 次。(3)滴加 50 μ l Tunel 反应液,37 °C 孵育 1 h,PBS 冲洗 2 min,3 次。(4)滴加 POD 50 μ l,37 °C 孵育 1 h,PBS 冲洗 2 min,3 次。(5)滴加 50 μ l DAB 显色,镜下控制显色时间,待阳性部位着色而背景无着色时终止反应,蒸馏水冲洗。

结果判断:凋亡细胞胞核被染成棕黄色。随机选取 10 个高倍镜视野,计数 1 000 个肿瘤细胞中阳性细胞数。由两名病理科医生双盲计数。计算凋亡率。

凋亡率(%) = (凋亡细胞数/细胞总数) × 100%

1.7 统计学处理

应用 EXCEL 软件绘制肿瘤生长曲线,应用 SPSS13.0 软件进行统计分析,所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多个治疗组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 动物模型的成功建立

荷瘤小鼠共 32 只,均成功建立 Lewis 肺癌模型,瘤体生长于右前肢腋下,质硬。小鼠一般状态,对照组小鼠反应欠灵敏,活动较少,毛色稍灰暗;X 线照射组小鼠反应迟钝,活动少,常抱成一团,毛色灰暗;CpG 组小鼠反应灵敏,活动多,毛色光亮;CpG + X 线照射组小鼠反应稍迟钝,活动稍少,毛色欠光亮。

2.2 CpG 和 X 线治疗对移植肿瘤生长的影响

治疗前各组肿瘤体积无显著性差异。从治疗第 5 天开始,X 线照射组($t = 7.406, P < 0.05$),CpG 组($t = 8.705, P < 0.05$)和 CpG + X 线照射组($t = 12.452, P < 0.01$)的肿瘤平均体积明显小于对照组,且 CpG + X 线照射组瘤体积比 X 线照射组($t = 3.688, P < 0.01$)和 CpG 组都显著减小($t = 3.390, P < 0.01$);并且,这种现象随着时间的延长越来越显著。但是,X 线照射组和 CpG 组的肿瘤生长曲线自始至终没有显著的分(图 1)。

2.4 CpG 和 X 线治疗肿瘤的 TGD 及 SER

肿瘤治疗后,各治疗组均较对照组肿瘤生长延迟,TGD 分别为:X 线照射组为 2.1 d,CpG 组为 2.3 d,CpG + X 线照射组为 4.8 d。与 X 线照射组和 CpG 组相比,CpG + X 线照射组可明显延长肿瘤的生长延迟时间。CpG ODN 的 SER 为 2.09,即 CpG + X 线照射结合使 X 线单独治疗的敏感性提高 2.09 倍。

2.5 光镜下移植瘤的病理形态

普通光镜下(100 倍)观察各组 Lewis 肺癌小鼠瘤组织的形态学变化(图 2)。对照组癌细胞成片状分布,细胞生长旺盛,细胞核浓染,癌细胞几乎不见坏死。放射组癌组织内存在一些异常的肿瘤细胞,这些细胞呈小的巢状分布于正常的肿瘤细胞之间;细胞核红染、固缩、坏死;坏死的肿瘤细胞较对照组明显增多。CpG 组癌组织内存在一些异常的肿瘤细胞,这些细胞单个存在,或呈小的巢状分布。细胞核红染、固缩、坏死;坏死的肿瘤细胞较对照组明显增多,和 X 线照射组相差不明显。CpG + X 线组癌组织存在大量异常的肿瘤细胞,这些细胞呈片状分布;细胞核染色较轻、固缩、坏死,部分细胞崩解;坏死的肿瘤细胞较其他组均明显增多。

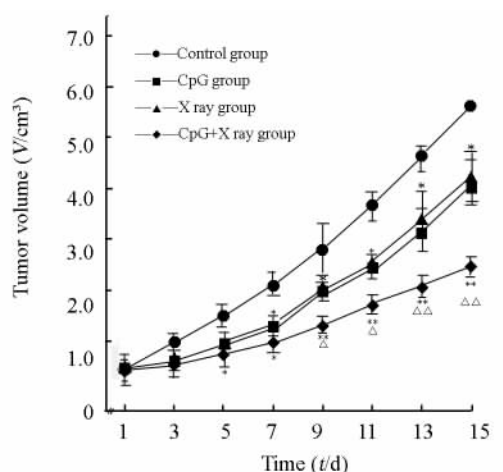


图 1 CpG 和 X 线单独及联合作用对肿瘤生长的影响

Fig.1 Effects of X ray, CpG and CpG combined with X ray on tumor growth

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group;
 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs X ray group or CpG group

2.6 X 线和 CpG 单独及联合作用对移植瘤细胞凋亡的影响

用 TUNEL 法检测,显微镜(200 倍)下可见,凋亡细胞呈固缩,细胞核中沉淀有棕黄色颗粒,常聚集在核周边;非凋亡的细胞核呈蓝色。各实验组肿瘤细胞凋亡率分别为:对照组(2.75 ± 0.89)%,X 线照射组(4.87 ± 1.13)%,CpG 组(7.63 ± 1.41)%,CpG + X 线照射组(32.63 ± 4.66)%。X 线照射组($t = 4.194, P < 0.01$)和 CpG 组($t = 8.288, P < 0.01$)明显高于对照组,而 CpG + X 线照射组最高($t = 17.821, P < 0.01$);CpG + X 线也显著高于 X 线照射组($t = 16.379, P < 0.01$)和 CpG 组($t = 14.531, P < 0.01$)。见图 3。

3 讨论

寻找行之有效的放射增敏剂是多年来肿瘤放疗医师极为关注的问题。早在 1994 年 Ballas 等^[7]已经发现细菌 DNA 中存在 CpG 基序能激活免疫系统,刺激机体分泌细胞因子,激活自然杀伤细胞,从而诱发 T 细胞的抗肿瘤作用。CpG ODN 作用机制推断如下:CpG ODN 与受体 TLR9 结合后,通过胞吞

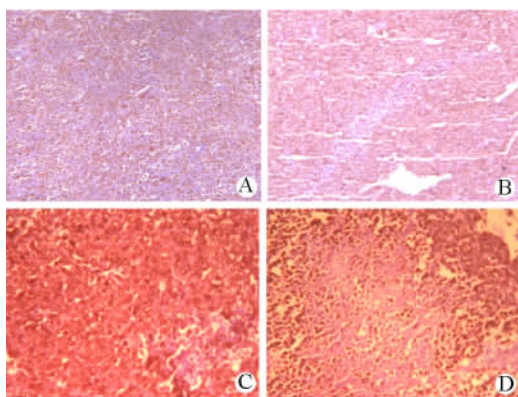


图 2 X 线和 CpG 单独及联合作用后肿瘤细胞形态学变化(×100)

Fig. 2 Changes of tumor cell morphology after treatment with X ray, CpG and a combination of both(×100)

A: Control group; B: X-ray group;
C: CpG group; D: CpG + X ray group

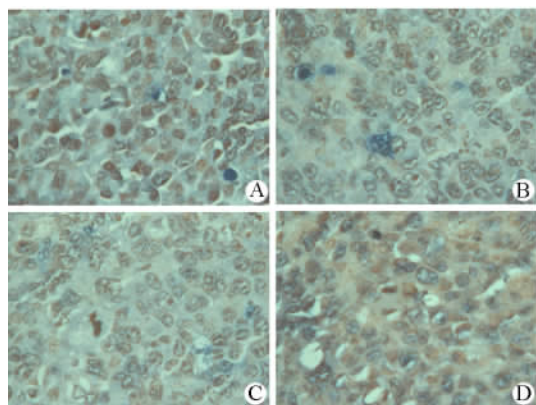


图 3 X 线和 CpG 单独及联合作用对肿瘤细胞凋亡的影响(×200)

Fig. 3 Effects of X ray, CpG, and a combination of both on apoptosis of tumor cells(×200)

A: Control group; B: X-ray group;
C: CpG group; D: CpG + X ray group

的形式进入细胞,并进一步与内体(endosome)融合,CpG 序列进入内体的酸性环境后,通过一系列信号传导途径^[8],激活机体免疫系统,激活多种免疫细

胞^[9],促进抗原提呈细胞细胞如树突状细胞的成熟^[10],产生多种细胞因子,抑制肿瘤的生长。此外,有报道^[11]证明人的肿瘤细胞中 Th2 细胞因子的表达可能与肿瘤的免疫逃避有关,而 CpG 基序可诱导 IL-12 和 IFN- γ 的分泌,促使 Th2 细胞转化为 Th1 细胞,并促其成熟,从而诱发 Th1 型免疫反应,抑制 Th2 型细胞因子及 IgE 的产生,起到免疫调节剂的作用。Wakita 等^[12]采用动物实验,应用脂质体包裹的 CpG ODN 和肿瘤抗原一起治疗在体实体瘤,能诱发对肿瘤具有特异杀伤作用的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)杀伤肿瘤,肿瘤的治愈率可达 50%。恶性肿瘤患者免疫力低下是影响放射治疗敏感性的原因之一,因此,CpG ODN 尚可作为放射增敏剂延迟肿瘤生长,提高放疗的疗效。

卡介苗注射治疗膀胱癌已成为公认的免疫疗法,但很多患者都会对卡介苗产生耐受性, Mangsbo 等^[13]采用动物实验证明 CpG 通过诱发 CD4⁺ T 细胞免疫可治疗膀胱癌,疗效好于卡介苗。颜伟等^[14]体外试验研究证实,CpG ODN107 能抑制人脑胶质瘤细胞(CHG-5)的增殖;CpG ODN 联合 X 线照射,抑制 CHG-5 的作用则更强;说明 CpG ODN107 对 CHG-5 有明显的放射增敏作用,其机制可能与 CpG ODN107 增强肿瘤细胞 TNF- α 的分泌有关。Mason 等^[15]将具有免疫源性的纤维肉瘤细胞注射到 C3Hf/KamLaw 小鼠的皮下,待到肿瘤长到 8 mm 时,分组实验,分为 X 线常规剂量(2 Gy/F, DT 20 Gy)照射组、CpG ODN 组和常规剂量(2 Gy/F, DT 20 Gy)照射同时用 CpG ODN 增敏 3 个组。实验结果表明,CpG ODN 可以延迟肿瘤细胞生长,提高肿瘤的治愈率,但效果不明显;而 X 线照射 + CpG ODN 组,肿瘤生长延迟效应和治愈率较其他组有明显提高。

本课题通过动物实验对 CpG ODN 的放射增敏效应进行了初步探索。CpG ODN 组和 X 线照射组与对照组相比,都能加重肿瘤坏死,促进细胞凋亡,显著减小肿瘤的体积 ($P < 0.05$),延迟肿瘤生长;X 线照射 + CpG ODN 组的上述作用则更加明显 ($P < 0.01$),CpG ODN 的 SER 为 2.09。一般认为,动物实验中如能使乏氧细胞的辐射敏感性提高 30%,即 SER > 1.3 的药物应用于临床就有意义^[16]。本实验结果说明,以每次腹腔注射 0.05 mg、共注射 6 次 CpG ODN 的方式能使肿瘤细胞的放射敏感性提高,CpG ODN 具有放射增敏作用。

目前的研究已显示出 CpG ODN 具有十分诱人的应用前景,它的出现为临床防治感染性疾病、变态

反应性疾病,特别是恶性肿瘤这一人类难题提供了广阔的前景。本实验只是初步研究了 CpG ODN 的抗肿瘤作用、放射增敏作用。而 Sparwasser 等^[17]发现高剂量的 CpG 能引起 LPS 样的毒性反应,当与 D-半乳糖胺合用时会导致 TNF- α 致敏的小鼠死亡。所以,CpG ODN 的具体作用机制、使用的最佳途径及剂量还需要进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Krieg AM, Yi AK, Matson S, *et al.* CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B cell activation[J]. *Nature*, 1995, 374(6522): 546-549.
- [2] Grabi N, Arnold B, Gordon S, *et al.* CpG motifs as proinflammatory factors render autochthonous tumors permissive for infiltration and destruction[J]. *J Immunol*, 2004, 172(10): 5861-5869.
- [3] Nichani AK, Mena A, Popowych, *et al.* *In vivo* immunostimulatory effects of CpG oligodeonucleotide in cattle and sheep[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2004, 98(1-2): 17-29.
- [4] Lin L, Gerth AJ, Peng SL. CpG DNA redirects class-switching towards "Th1-like" Ig isotype production via TLR9 and MyD88 [J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(5): 1483-1487.
- [5] 姜扬文, 钱莉, 蒋桂花, 等. ber-abl 基因疫苗对小鼠 SP2/0/BCR-ABL 移植瘤的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2006, 14(4): 800-803.
- [6] 陆雪官, Luka M. Satraplatin 提高头颈部鳞癌放射治疗疗效的动物实验研究[J]. *肿瘤*, 2007, 27(3): 199-201.
- [7] Ballas ZK, Rasmussen WL, Krieg AM, *et al.* Induction of NK activity in murine and human cells by CpG motifs in ligodeonucleotides and bacterial DNA[J]. *J Immunol*, 1996, 157(5): 1840-1845.
- [8] Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, *et al.* A toll-like receptor recognizes bacterial DNA[J]. *Nature*, 2000, 408(6813): 740-745.
- [9] Zhang XQ, Dahle CE, Baman NK, *et al.* Potent antigen-specific immune responses stimulated by codelivery of CpG ODN and antigens in degradable microparticles[J]. *J Immunother*, 2007, 30(5): 469-478.
- [10] Du YC, Lin P, Zhang J, *et al.* Fusion of CpG-ODN-stimulating dendritic cells with Lewis lung cancer cells can enhance anti-tumor immune responses[J]. *Tissue Antigens*, 2006, 67(5): 368-376.
- [11] Nichani AK, Kaushik RS, Mena A, *et al.* CpG oligodeonucleotide induction of antiviral effector molecules in sheep[J]. *Cell Immunol*, 2004, 227(1): 24-37.
- [12] Wakita D, Chamoto K, Zhang Y, *et al.* An indispensable role of type-1 IFNs for inducing CTL-mediated complete eradication of established tumor issue by CpG-liposome co-encapsulated with model tumor antigen[J]. *Int Immunol*, 2006, 18(3): 425-434.
- [13] Mangsbo S, Ninala C, Essand M, *et al.* CpG Therapy is superior to BCG in an orthotopic bladder cancer model and generates CD4⁺ T-cell immunity[J]. *J Immunother*, 2008, 31(1): 34-42.
- [14] 颜伟, 丁国富, 李斌, 等. CpG ODN107 增强人脑胶质瘤细胞放射敏感性的研究[J]. *西南国防医药*, 2007, 17(2): 135-138.
- [15] Mason KA, Ariga H, Neal R, *et al.* Targeting tool-like receptor 9 with CpG oligodeoxynucleotides enhances tumor response to fractionated radiotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(1): 361-369.
- [16] 吴荣, 陈延治, 张银娟. 酒石酸锗对小鼠 Lewis 肺癌放射增敏效应实验研究[J]. *中国医科大学学报*, 1995, 24(6): 605-607.
- [17] Sparwasser T, Miethke T, Lipford G, *et al.* Bacterial DNA causes septic shock [J]. *Nature*, 1998, 386(6623): 336-337.

[收稿日期] 2008-02-28

[修回日期] 2008-04-15

[本文编辑] 郁晓路

· 科技动态 ·

致癌受体 EGFRⅧ通过微囊泡在肿瘤细胞间传递

人脑胶质细胞瘤细胞表达表皮生长因子受体的一种变异形式,称之为 EGFRⅧ。这种受体的表达使得肿瘤细胞拥有了转化表型,侵袭能力增加。一个脑胶质细胞瘤的患者其 EGFRⅧ阳性的细胞只占极少数,但是大部分的肿瘤细胞却都拥有恶性侵袭的能力,其机制尚不清楚。

加拿大麦吉尔大学的 Janusz Rak 与其同事的研究发现,脑胶质瘤细胞膜上的 EGFRⅧ能够促进肿瘤细胞产生脂筏相关的微囊泡,这些囊泡携带着 EGFRⅧ的变异副本,研究人员称之为“致癌组”(oncosomes)。令人称奇的是,这些囊泡能够释放到细胞外游走,并与惰性的胶质瘤细胞融合,将 EGFRⅧ转移到惰性细胞表面。

不仅如此,这些通过囊泡转移来的 EGFRⅧ受体,依然保持了其致癌分子的本性,包括能够传递细胞转化信号(如 MAPK 和 Akt),改变 EGFRⅧ相关的基因表达(如 VEGF, Bcl-xL, p27),使得肿瘤细胞发生形态上的改变,促进肿瘤细胞生长和新生血管的形成,表现出 EGFRⅧ的致癌活性,从而使本来惰性的脑胶质瘤细胞具备了高度的恶性侵袭能力。

癌细胞的膜微囊泡能够在细胞间水平传播致癌基因和相关的转化表型,这一发现将改变我们对癌组织活动机制的认识,并有可能导致大的临床诊疗手段改革。

[张明刚 摘译, 韩岩梅 审阅. Al-Nedawi K, Meehan B, Micallef J, *et al.* *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 619-624.]