

# 新城疫病毒 HN 抗肿瘤机制研究进展

刘一尘<sup>1</sup>, 程相朝<sup>1</sup>, 张春杰<sup>1</sup>, 程安春<sup>2</sup>, 张谦<sup>3</sup>, 李银聚<sup>1</sup>, 吴庭才<sup>1</sup>, 赵战勤<sup>1</sup>

(1. 河南科技大学动物科技学院, 河南洛阳 471003; 2. 四川农业大学动物科技学院, 四川雅安 625014; 3. 郑州后羿集团, 河南郑州 450002)

**摘要** 论述了 HN 抗肿瘤作用的机制, 并对其发展前景作了展望。

**关键词** 新城疫病毒; 血凝素神经氨酸酶; 抗肿瘤; 机制

**中图分类号** S852.4<sup>+</sup>4 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2008)32-14102-01

## Research Progress of the Antitumour Mechanism of NDV-HN Protein

LIU Yi-chen et al (College of Animal Science and Technology, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003)

**Abstract** Antitumour mechanism of hemagglutinin-neuraminidase (HN) was discussed. And its development prospect was forecasted.

**Key words** Newcastle disease virus; Hemagglutinin-neuraminidase; Antitumour; Mechanism

新城疫病毒(Newcastle Disease Virus, NDV)可在肿瘤细胞内增殖, 并选择性地杀伤、裂解肿瘤细胞, 而对正常细胞却没有杀伤作用。目前, NDV 杀伤裂解肿瘤细胞的特性已应用于消化道肿瘤<sup>[1]</sup>、恶性黑色素瘤<sup>[2]</sup>、肾细胞瘤<sup>[3]</sup>、淋巴瘤<sup>[4]</sup>、神经母细胞瘤<sup>[5]</sup>、肉瘤<sup>[6]</sup>等多种人肿瘤的临床生物治疗研究, 医学界认为 NDV 使病毒的抗肿瘤治疗研究进入了一个新的时代。随着对 NDV 抗肿瘤机制研究的不断深入, 发现 NDV 的包膜糖蛋白血凝素-神经氨酸酶(Hemagglutinin-neuraminidase, HN)是 NDV 抗肿瘤的主要功能性蛋白, NDV 在抗肿瘤作用中, HN 起着重要作用, 是 NDV 抗肿瘤作用的主要分子基础。

## 1 HN 的抗肿瘤机制

**1.1 去除肿瘤细胞表面的唾液酸** 细胞发生突变或癌变后有许多因素可导致肿瘤细胞逃避免疫监视, 其中唾液酸遮蔽是最主要的因素之一。细胞表面的唾液酸主要位于突出于细胞膜外表面的糖链末端, 因其自身带负电荷, 使其对生物体分子的立体结构有很大影响。细胞表面的唾液酸既有掩盖膜而阻止生物学识别的功能, 同时其自身也能形成特殊的识别部位。经研究表明, 肿瘤细胞表面的唾液酸含量明显高于正常细胞, 从而可以遮盖细胞表面抗原, 致使机体免疫细胞无法识别, 进而发挥其杀伤作用。肿瘤细胞依靠高度唾液酸化的表面有效地抵制免疫防御, 从而使肿瘤细胞扩散<sup>[7-8]</sup>。而 HN 通过血凝素位点与肿瘤细胞表面的唾液酸结合以后, 发挥所携带的神经氨酸酶的水解作用, 使唾液酸从肿瘤细胞表面脱落, 促使肿瘤细胞表面的负电荷减少, 细胞与细胞间的排斥力下降, 易于肿瘤细胞与淋巴细胞的接触及抗原信息传递。同时, HN 也使肿瘤细胞表面的抗原充分暴露, 增强肿瘤细胞的免疫原性。根据 NDV 具有去除细胞表面唾液酸, 并削弱唾液酸对抗体免疫功能的影响作用, 有学者将 NDV 修饰自体肿瘤疫苗免疫患者进行治疗, 取得了一定的效果<sup>[9-10]</sup>。

**1.2 增强肿瘤细胞表面的粘附性和肿瘤细胞对淋巴细胞的共刺激作用** 肿瘤细胞常因缺乏粘附分子和共刺激分子的

表达而难以诱导特异性 CTL。HN 在肿瘤细胞表面表达, 类似于抗原细胞表面的粘附分子, 可增加肿瘤细胞对淋巴细胞的粘附力, 刺激淋巴细胞的分化, 激活淋巴细胞。Schirmacher 等的研究证实, HN 的 cDNA 修饰的肿瘤细胞与 NDV 全病毒感染肿瘤细胞一样, 都可以提高抗原递呈活性, NDV 诱导抗肿瘤 CTL 主要是通过 HN 分子的细胞粘附和血凝活性实现的<sup>[11]</sup>。Hass 等研究发现, 将 NDV 感染后的肿瘤细胞与自体淋巴细胞共育, 可使淋巴细胞的活性标记 CD69、CD25 表达上调, 而在未经 NDV 感染的对照组却无此效应<sup>[12]</sup>; 并且抗 HN 的单抗可以阻断这种效应, 这表明 HN 是 NDV 发挥这种效应的主要蛋白。共刺激信号是通过降低 T 细胞活化域值而发挥作用的, 在没有共刺激分子存在的情况下, T 细胞表面受体必须被启动 8 000 位点才可引起活化, 而在共刺激分子的作用下, 可以降至 1 500 位点, 因此 T 细胞对抗原刺激更为敏感。研究者认为, HN 分子与细胞表面受体结合再破坏的过程, 类似于共刺激分子对细胞表面受体的触发, 降低了 T 细胞活化的域值。

**1.3 促进效应细胞的活化和肿瘤细胞的凋亡** 人们观察到 NDV 瘤苗可以诱导肿瘤细胞发生凋亡<sup>[13]</sup>。最新的研究发现<sup>[14]</sup>, 即使无复制活性的 NDV 也可以使人外周血单个核细胞分泌 IFN- $\alpha$  增加, 并可使单个核细胞表面 TRAIL(TNF-related Apoptosis-inducing Ligand)表达上调, 抗 HN 的单抗而非抗 F 蛋白的单抗可以阻断这种效应。TRAIL 同 FasL 一样, 与肿瘤细胞表面的相应受体结合后, 通过信号转导, 可以启动 Caspase 级联反应, 最终裂解核蛋白、细胞骨架、内质网等, 造成肿瘤细胞凋亡。因此, 研究者推测, HN 通过上调效应细胞的凋亡配基, 促进了肿瘤细胞的凋亡。由此可见, HN 是 NDV 发挥抗肿瘤作用的主要蛋白。

## 2 研究展望

目前, 国内外对 NDV 抗肿瘤的研究及应用绝大多数限制于用全病毒修饰瘤苗或溶瘤株 NDV 在体外裂解瘤细胞后再回输体内, 但由此带来潜在危险性及其副作用也是不可忽视的。首先, 一旦瘤细胞灭活或裂解不彻底, 应用后就有人为种植肿瘤的危险; 其次, NDV 全病毒给机体带来感染性、散毒危险性及其非有效成分的过敏原性等问题。因此, 将 NDV 的抗肿瘤 HN 基因进行克隆, 以抗肿瘤基因的真核重组体的

**基金项目** 河南省科技厅项目资助。

**作者简介** 刘一尘(1973-), 女, 河南扶沟人, 博士, 讲师, 从事动物微生物与分子免疫学研究。\*通讯作者, E-mail: cjzhang@sina.com。

**收稿日期** 2008-09-16

(下转第 14134 页)

四川凹唇蚁 *Formica sentschuensis* Ruzsky, 分布: 宕昌县、西和县; 日本黑褐蚁 *Formica japonica* Motschulsky, 分布: 山丹县、永昌县、西和县、宕昌县、武山县、麦积区、临洮县、渭源县、正宁县、合水县; 丝光蚁 *Formica fusca* Linnaeus, 分布: 景泰县、山丹县、永靖县、永昌县、古浪县、临洮县、渭源县; 亮腹黑褐蚁 *Formica gagatoides* Ruzsky, 分布: 白银市、嘉峪关市、麦积区、安定区、和政县、庄浪县; 高加索黑蚁 *Formica transkauca-sica* Nasonov, 分布: 兰州、山丹、永昌、古浪、西和县、岷县、镇原县、会宁县、安定区、正宁县、环县、庄浪县、和政县、临夏县; 乌拉尔蚁 *Formica uralensis* Ruzsky, 分布: 渭源县、永昌县、兰州市、山丹县、永昌县、永靖县、古浪县; 北方蚁 *Formica aquilonia* Yarrow, 分布: 白银市、嘉峪关市、榆中县、古浪县、庄浪县、永昌县、临夏县; 多栉蚁 *Formica polycytena* Foerster, 分布: 凉州区、白银市、嘉峪关市、甘谷县、渭源县、镇原县、合水县、和政县; 中华红林蚁 *Formica sinensis* Wheeler, 分布: 凉州区、景泰县、兰州市、会宁县、山丹县、永靖县、榆中县、永昌县、永登县、古浪、宕昌县、麦积区; 红林蚁 *Formica sinae* Emery, 分布: 永靖县、永昌县、麦积区、西峰区; 格劳卡蚁 *Formica glauca* Ruzsky, 分布: 麦积区、西峰区、环县、合水县、古浪县、兰州市、永靖县、永昌县; 掘穴蚁 *Formica cunicularia* Latreille, 分布: 兰州市、山丹县、榆中县、永靖县、永昌县、古浪、西和县、静宁县、甘谷县、武山县、麦积区、渭源县、环县、西峰区、合水县、和政县、临夏县; 艾箭蚁 *Cataglyphis aenescene*, 分布: 凉州区、景泰县、兰州市、会宁县、山丹县、永靖县、嘉峪关市、榆中县、永昌县、永登县、古浪县、岷县、会宁县、西峰区、安定区; 蒙古原蚁 *Proformica mongolica*, 分布: 会宁县、嘉峪关市、榆中县、华池县; 黄毛蚁 *Lasius flavus*, 分布: 山丹县、榆中县、武山县、临洮县; 黑毛蚁 *Lasius niger* (L.), 分布: 景泰县、会宁县、嘉峪

关市、西和县、静宁县、临洮县、安定区; 玉米毛蚁 *Lasius alienus*, 分布: 会宁县、榆中、西和县、正宁县、和政县、临夏县; 金毛弓背蚁 *Camponotus spanis* Xiao et Wang, 分布: 临夏县、山丹县、嘉峪关市; 日本弓背蚁 *Camponotus japonicus* Mayr, 分布: 兰州市、山丹县、嘉峪关市、榆中县、永登县、西和县、宕昌县、镇原县、武山县、麦积区、渭源县、正宁县、西峰区、华池县、合水县、临夏县; 广布弓背蚁 *Camponotus herculeanus* (L.), 分布: 渭源县。

### 3 结论与讨论

调查结果表明, 甘肃蚂蚁有 39 种, 分属于 6 亚科 17 属, 其中蚁亚科 (Formicinae) 和切叶蚁亚科 (Myrmicinae) 为优势亚科, 分别为 25 种和 11 种。但是由于采集地点并未覆盖甘肃所有的地形、地貌及其植被区, 特别是陇南各个林区并未涉及, 所以这仅仅是甘肃蚂蚁资源很小的一个部分, 甘肃蚂蚁资源研究还有大量的工作需要做。另外关于甘肃蚂蚁有其他学者的文献报道<sup>[2-7]</sup>, 笔者未将其结果纳入, 因此从现有记载来看, 甘肃蚂蚁的种类也应多于笔者的记载。

### 参考文献

(上接第 14102 页)

表达产物取代完整病毒, 便可克服完整病毒所引起的副作用及可能带来的危险, 从而具有非常可靠的安全性和细胞疫苗无法比拟的优越性, 如免疫应答持久; 可与其他效应分子联合免疫; 不存在免疫原性, 可反复使用; 性质稳定, 易于制备、保存和运输等。这为 HN 作为生物制剂替代 NDV 全病毒用于抗肿瘤治疗的可能性提供了科学依据。

### 参考文献

- [1] LIANG W, WANG H, SUN T M, et al. Application of autologous tumor cell vaccine and NDV vaccine in treatment of tumors of digestive tract [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(3): 495-498
- [2] PHUANGSAB A, LORENCE R M, REICHARD K W, et al. Newcastle disease virus therapy of human tumor xenografts: Antitumor effects of local or systemic administration [J]. Cancer Lett, 2001, 172: 27-36.
- [3] NICOLAS MACH, GLENN DRANOFF. Cytokine-secreting tumor cell vaccines [J]. Current Opinion in Immunology, 2000, 12(5): 571-575.
- [4] TZADOK DAVID Y, METZKIN E M, ZAKAY R Z. The effect of a mesogenic and a lentogenic Newcastle disease virus strain on Burkitt lymphoma Daudi cell [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1995, 121(3): 169-174.
- [5] LORENCE R M, REICHARD K W, KATUBIG B B, et al. Complete regression of human neuroblastoma xenografts in athymic mice after local Newcastle disease virus therapy [J]. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(16): 1228-1233.
- [6] LORENCE R M, KATUBIG B B, REICHARD K W, et al. Complete regres-

- [1] BOLTON B. A new general catalogue of the ants of the world [M]. Cambridge: Harvard University Press, 1995.
- [2] 吴坚, 王常禄. 中国蚂蚁 [M]. 北京: 中国林业出版社, 1995.
- [3] 唐觉, 李参, 黄恩友, 等. 中国经济昆虫志. 膜翅目: 蚁科 (一) [M]. 北京: 科学出版社, 1995.
- [4] 长有德, 贺达汉. 中国西北地区蚂蚁区系特征 [J]. 动物学报, 2002, 48(3): 322-332.
- [5] 长有德, 贺达汉. 甘肃光胸臭蚁属一新种的记述 (膜翅目: 蚁科, 臭蚁亚科) [J]. 昆虫学报, 2002, 45(SI): 110-111.
- [6] 长有德, 贺达汉. 甘肃省毛蚁属一新种记述 (膜翅目: 蚁科: 蚁亚科) [J]. 昆虫分类学报, 2002, 24(3): 203-205.
- [7] 长有德, 贺达汉. 中国西北地区铺道蚁属分类研究 (膜翅目: 蚁科: 切叶蚁亚科) [J]. 宁夏农学院学报, 2001, 22(1): 2-8.
- [8] sion of human fibro-sarcoma xenografts after local Newcastle disease virus therapy [J]. Cancer Res, 1994, 54(23): 6017-6021.
- [7] SOFIT W, CHANCHAI B, SUPRANEE K, et al. Serum total sialic acid in cholangio-carcinoma patients: An ROC curve analysis [J]. Clinical Biochemistry, 2001, 34(7): 537-541.
- [8] UMER I, CHAUDHRY T, PETER K, et al. Combined stimulation with interleukin-18 and CpG induces murine natural killer dendritic cells to produce ifn- $\gamma$  and inhibit tumor growth [J]. Cancer Research, 2006, 66: 10497-10504.
- [9] BIAN H, FOURNIER P, MOORMANN R, et al. Selective gene transfer in vitro to tumor cells via recombinant Newcastle disease virus [J]. Cancer Gene Ther, 2005, 12: 295-303.
- [10] DZIADEK S, ESPINOLA C G, KUNZ H. Synthetic glycopeptides for the development of antitumor vaccines [J]. Aust J Chem, 2003, 56: 519-543.
- [11] SCHIRRMACHER V, HAAS C, BONIFER R, et al. Virus potentiation of tumor vaccine T cell stimulatory capacity requires cell surface binding but not infection [J]. J Clin Cancer Res, 1997, 3: 1135-1148.
- [12] HASS C, ERTEL C, GERHARDS R, et al. Introduction of adhesive and costimulatory immune functions into tumor cells by infection with Newcastle disease virus [J]. Int J Oncol, 1998, 13(6): 1105-1115.
- [13] BIAN H, FOURNIER P, PEETERS B, et al. Tumor-targeted gene transfer in vivioa recombinant Newcastle disease virus modified by a bispecific fusion protein [J]. International Journal of Oncology, 2005, 27: 377-384.
- [14] ZENG J, FOURNIER P, SCHIRRMACHER V. Induction of interferon-alpha and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human blood mononuclear cells by hemagglutinin-neuraminidase but not F protein of Newcastle disease virus [J]. Virology, 2002, 297(1): 19-30.