

溶瘤病毒在肝细胞癌治疗中的研究现状及前景

郝俊杰 丛美玉 孙红花^(通讯作者)

(延边大学附属医院肿瘤科 吉林延吉 133000)

【摘要】溶瘤病毒(OVs)在癌症治疗中展现出巨大的潜力,尤其是在多模式治疗策略中。尽管现有的临床试验表明OV治疗相对安全且不良反应较少,但在肝癌治疗方面,OV的临床应用仍面临显著挑战,尤其是在从前临床研究到临床验证的转化过程中。未来的研究应集中于优化OV的治疗效果,探索不同类型和修饰的OVs,以提高其在肝癌中的疗效。为了验证OVs作为有效治疗选择的潜力,开展大规模的临床试验至关重要。此外,尽管OVs的安全性令人鼓舞,但需要注意样本量和患者选择的局限性。因此,弥合基础科学与临床应用之间的差距是实现OVs在肝癌患者中成功应用的关键。

【关键词】溶瘤病毒 肝细胞癌 溶瘤病毒疗法

Research Status and Prospects of Oncolytic Viruses in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Hao junjie Cong meiyu Sun honghua^(corresponding author)

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yanbian University Yanji City, Jilin Province 133000)

[Abstract] summary: Oncolytic viruses (OVs) have shown great potential in cancer treatment, especially in multimodal treatment strategies. Although existing clinical trials have demonstrated that OV treatment is relatively safe and has fewer adverse reactions, the clinical application of OV in the treatment of liver cancer still faces significant challenges, especially in the translation process from preclinical studies to clinical verification. Future research should focus on optimizing the therapeutic effects of OV and exploring different types and modified OV to improve their efficacy in liver cancer. In order to verify the potential of OV as an effective treatment option, it is crucial to conduct large-scale clinical trials. Moreover, although the safety of OV is encouraging, attention needs to be paid to the limitations of sample size and patient selection. Therefore, bridging the gap between basic science and clinical application is the key to the successful application of OV in liver cancer patients.

[Key words] Oncolytic viruses HCC OVT

肝癌是全球范围内死亡率第四高的癌症,其中肝细胞癌(HCC)是最常见的亚型。尽管在分子靶向药物等系统治疗方面取得了巨大的进展,但HCC由于耐药性和频繁的复发转移而成为预后最差的肿瘤之一^[1]。新的治疗方法是必须的,而溶瘤病毒作为一种基因修饰的病毒,具有在感染的癌细胞中特异性复制和裂解的能力,而不影响邻近的正常细胞^[2],具有巨大的优势,为不可切除的多重耐药肝细胞癌提供了一种新的治疗方式。但是与其他治疗策略一样,溶瘤病毒疗法也存在挑战,如穿透肿瘤组织、抗病毒免疫反应、脱靶感染、肿瘤微环境中的不利条件以及缺乏特异性的预测和治疗生物标志物^[3]。因此,本研究系统总结了溶瘤病毒在肝细胞癌治疗中的研究现状及前景。

1.溶瘤病毒的抗肿瘤机制

1.1 直接破坏

随着溶瘤病毒在肿瘤细胞内的不断复制,肿瘤细胞的病毒载量超过阈值时引起直接裂解。^[4]

1.2 转基因诱导

通过转基因改变肿瘤细胞的表达,诱导肿瘤细胞发生自噬或者凋亡,从而达到杀死肿瘤细胞的目的。

1.3 增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性

通过感染肿瘤细胞及周围支持细胞,增强了肿瘤细胞对化疗和放疗的敏感性,增强了其杀伤肿瘤细胞的效果。^[5]

1.4 提高机体的抗肿瘤的活性

溶瘤病毒经宿主免疫系统检测后,通过触发细胞因子释放,激发抗肿瘤免疫反应。这种免疫反应通过固有途径特异性识别病毒感染的肿瘤细胞,引起肿瘤相关抗原的释放,进一步增强免疫识别和肿瘤细胞死亡。

1.5 肿瘤周围血管的靶向攻击

某些溶瘤病毒被设计用于靶向攻击肿瘤细胞的脉管系统,减少其血液供应并使肿瘤缩小甚至消失

1.6 促进肿瘤微环境的改变

溶瘤病毒可以改变肿瘤细胞产生的免疫抑制性肿瘤微环境 (TEM, tumormicroenvironment), 增加抗原提呈细胞和免疫细胞向肿瘤的浸润。这种改变有助于恢复机体的免疫平衡, 增强机体对肿瘤的免疫应答。

2. 溶瘤病毒的多样性

针对溶瘤病毒治疗正在探索的病毒的多样性凸显了该领域研究的受关注程度。天然病毒和工程病毒都是癌症治疗的潜在候选者。用于溶瘤病毒治疗的病毒包括单纯疱疹病毒 (HSV)、流感病毒 (IV)、腺病毒 (ADV) 5 型、柯萨奇病毒 A (COX-A)、麻疹病毒、溶瘤痘苗病毒 (VV)、脊髓灰质炎病毒、逆转录病毒、细小病毒 H1、水疱性口炎病毒、新城疫病毒等。近些年来, 上面其中几种病毒已经被用于肝细胞癌的溶瘤细胞治疗的临床研究中。

3. 溶瘤病毒在肝癌治疗中的临床研究现状

3.1 HSV

NV1020 是一种减毒、具复制能力的重组病毒, 源自 HSV-1 (单纯疱疹病毒 1 型) R7020 株, NV1020 通过 UL56 内部重复基因的敲除和提高 UL24 基因的表达, NV1020 被改造为一种具有抗肿瘤特性的病毒, 能够在多种癌细胞类型中显示出有效的杀伤作用, 并在动物模型中表现出良好的疗效。在 I 期试验中, 共有 13 名患者接受了 NV1020 的治疗, 仅有两名患者出现了 3 级或 4 级的病毒相关毒性, 主要表现为暂时性淋巴细胞减少, 均未检测到 NV1020 的排泄现象, 有较高的安全性。在 I 期中, 随着剂量的增加, 患者的肝转移肿瘤反应有所不同。最低剂量 (3×10^6 PFU) 时, 所有三名患者的肝转移均显示持续进展; 而在 1×10^7 PFU 剂量下, 只有一名患者显示边际稳定。随着剂量增加到 3×10^7 PFU 和 1×10^8 PFU 时, 分别有三名患者的 CT 扫描显示疾病稳定。在 II 期中, 共有 19 名患者参与, 结果显示 50% 的患者在接受四次 NV1020 灌注后的首次影像学评估中肝转移稳定。经过后续的常规化疗, 整体肿瘤控制率达到 68%。研究表明, NV1020 可能通过特定的系统性肿瘤病毒免疫反应机制, 使肿瘤对化疗产生再敏感性, 从而延长生存期。^[6]

3.2 ADV

OBP-301 是一种改造的腺病毒, 通过把 hTERT 启动子嵌入到减毒 5 型 ADV, 旨在靶向肿瘤细胞并诱导其死亡。Jeong Heo 等共招募了 20 名患者, 所有患者均为肝细胞癌 (HCC) 患者, 且至少有一个不可切除的、可注射的肝脏肿瘤, 且在索拉非尼治疗后病情进展、耐受性差或不符合条件。患者的分期为 B 或 C (根据 BCLC 系统), 并且在 ALT、AST、白细胞计数、血清肌酐和 APTT 等指标上均表现正常, 患者接受了不同剂量的 OBP-301 (靶向溶瘤腺病毒), 具体剂量根据安全性监测进行递增。研究监测了患者的毒性、病毒分布、抗体产生和肿瘤反应。在临床研究中 OBP-301 尽管未能显示出明显的抗肿瘤活性, 但表明 OBP-301 在局部控制方面具有一定的效果。局部稳定病率 (SD) 为 78%, 而整体反应率为 39%。同时发现注射后实验对象的外周血中 CD8+T 细胞的水平增加, 间接表明 OBP-301 可能通过增强免疫反应来改善局部控制。尽管与其他二线系统性化疗 (如雷戈非尼、卡博替尼等) 相比, OBP-301 的疗效较低, 但在局部肿瘤控制方面显示出潜力, 可能为未来的治疗方案提供新的思路。^[7]

3.3 VV

JX-594 是一种经过改造的靶向溶瘤 pox 病毒, 旨在选择性地具有细胞周期异常的癌细胞中复制并摧毁它们。具体来说, JX-594 的设计使其能够在肿瘤细胞中直接引起溶解, 同时表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF), 这不仅促进了肿瘤血管的关闭, 还刺激了抗肿瘤免疫反应。Byeong-Ho Park 等开展了一项开放标签的 I 期剂量递增临床试验, 招募了 14 名患者, 所有患者均为组织学确认的难治性原发性或转移性肝肿瘤患者, 肿瘤直径可达 10.9 厘米。患者接受了四种不同剂量的 JX-594 (分别为 10^8 、 3×10^8 、 10^9 和 3×10^9 pfu), 每 3 周进行一次图像引导的肿瘤内注射。在接受 JX-594 治疗的患者中, 肿瘤反应在注射和非注射的肿瘤中均有显示。根据实体瘤反应评估标准 (RECIST), 三名患者有部分反应, 六名患者病情稳定, 一名患者病情进展。总的来说, JX-594 在肝癌治疗中的初步结果为其作为新型肿瘤病毒疗法的潜力提供了支持。^[8]

3.4 COX-A21

V937 是一种未经基因改造的 4COX-A21, 属于 Picornaviridae 家族的单链正 RNA 病毒。V937 的机制主要依赖于正常细胞与恶性细胞之间的差异, 以及激活宿主的抗肿瘤免疫反应。Thai Q. Tran 等研究者采用非接触细胞培养的方法

法,将 HCC 细胞系与外周血单核细胞(PBMCs)进行共培养。具体方法是将 HCC 细胞种植在培养皿的下室,而将 PBMCs 放置在上室的聚四氟乙烯细胞培养插中,插的孔径为 0.4 微米。实验设置了三种培养条件:1.仅 HCC 细胞在下室;2.仅 PBMCs 在上室;3.HCC 细胞与 PBMCs 的共培养。V937 在 ICAM-1 阳性的 HCC 细胞系中表现出良好的溶瘤活性,而在 ICAM-1 阴性的细胞系中则未能诱导溶瘤。这表明 V937 的治疗效果与肿瘤细胞的 ICAM-1 表达密切相关,V937 的治疗能够激活 PBMCs,诱导促炎细胞因子的产生,显示出其在增强抗肿瘤免疫反应方面的潜力。特别是在与 PBMCs 的共培养中,V937 显著增强了免疫细胞的活性。研究同时表明,V937 的作用机制与肿瘤细胞表面 ICAM-1 的表达相关,ICAM-1 的高表达与 V937 的溶瘤活性相关。此外,V937 的治疗可能会增加肿瘤细胞的 ICAM-1 表达,从而进一步增强其免疫原性。

4.结语及展望

首先,OVs 的适应性使其有潜力融入多模式癌症治疗方

法中,这为改善患者的治疗效果提供了有前景的机会。尽管目前的临床试验和前临床研究显示 OVT(肿瘤溶解病毒治疗)相对安全,且不良反应报告较少,这一安全性特征强调了 OVT 作为癌症治疗的突破性潜力。然而,尽管基本科学研究提供了令人鼓舞的见解,溶瘤病毒在肝癌治疗中的应用仍面临从前临床承诺到临床验证的显著差距。

未来的研究需要集中在优化 OV_s 的治疗效果上。研究人员已经使用各种类型的 OV_s 及其不同的修饰来理解其机制并测试其在肝癌上的疗效,但仍有相当大的空间来优化治疗结果。为了真正发挥 OV_s 在肝癌治疗中的潜力,进行广泛的临床研究是必要的。需要进行更大规模的临床试验,以提供在实际患者群体中疗效和安全性的确凿证据。

最后,尽管这些病毒通常表现出良好的安全性,但需要注意的是,这一观察可能受到小样本量和选择性撤回重病患者的影响。因此,弥合基础科学研究与临床应用之间的差距对于验证 OV_s 作为肝癌患者有效治疗选择至关重要。这一过程不仅增强了我们和创新治疗的理解,还承诺改善肝癌患者的治疗结果。

参考文献:

- [1]Oura K, Morishita A, Tani J, et al.Tumor Immune Microenvironment and Immunosuppressive Therapy in Hepatocellular Carcinoma: A Review[J/OL].International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22 (11): 5801.
- [2]Chakraborty E, Sarkar D.Emerging Therapies for Hepatocellular Carcinoma (HCC) [J/OL].Cancers, 2022, 14 (11): 2798.
- [3]Goradel N H, Baker A T, Arashkia A, et al.Oncolytic virotherapy: Challenges and solutions[J/OL].Current Problems in Cancer, 2021, 45 (1): 100639.
- [4]Davola M E, Mossman K L.Oncolytic viruses: how “lytic” must they be for therapeutic efficacy?[J/OL].OncoImmunology, 2019, 8 (6): e1581528.
- [5]Oncolytic Viruses as Nanomedicines against the Tumor Microenvironment[J/OL].Biointerface Research in Applied Chemistry, 2021, 11 (6): 14825-14852.
- [6]Geevarghese S K, Geller D A, De Haan H A, et al.Phase I/II Study of Oncolytic Herpes Simplex Virus NV1020 in Patients with Extensively Pretreated Refractory Colorectal Cancer Metastatic to the Liver[J/OL].Human Gene Therapy, 2010, 21 (9): 1119-1128.
- [7]Heo J, Liang J D, Kim C W, et al.Safety and dose escalation of the targeted oncolytic adenovirus OBP-301 for refractory advanced liver cancer: Phase I clinical trial[J/OL].Molecular Therapy, 2023, 31 (7): 2077-2088.
- [8]Park B H, Hwang T, Liu T C, et al.Use of a targeted oncolytic poxvirus, JX-594, in patients with refractory primary or metastatic liver cancer: a phase I trial[J/OL].The Lancet Oncology, 2008, 9 (6): 533-542.

第一作者:郝俊杰,男,山西省忻州市人,学历:在读硕士,职称:住院医师,研究方向:抗肿瘤药物的个性化治疗;

通讯作者:孙红花,女,吉林省延吉市人,学历:博士,职称:主任医师,研究方向:抗肿瘤药物的个性化治疗。