

·专题研究·

癌症的基因治疗研究进展

杨 柳,黄长江,王名雪

(烟台迈百瑞国际生物医药有限公司,山东 烟台 264006)

摘要:癌症的基因治疗是利用载体通过转基因技术将外源基因转入病患体内,以沉默致病基因、修改突变基因、抑制癌细胞生长、提高癌症药敏性等手段治疗癌症患者。本文对目前癌症基因治疗最常用的五种技术,即自杀基因疗法、基因沉默疗法、抑癌基因疗法、免疫系统疗法和抗血管生成基因疗法进行综述,并分析基因治疗的应用价值和目前存在的安全性问题,以期对相关研究提供一定的参考。

关键词:基因治疗;癌症;自杀基因;基因沉默;抑癌基因;免疫疗法;抗血管生成

中图分类号:R730.59

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.03.001

文章编号:1006-1959(2020)03-0001-05

Advances in Gene Therapy for Cancer

YANG Liu,HUANG Chang-jiang,WANG Ming-xue

(Yantai Maibairui International Biomedicine Co.,Ltd.,Yantai 264006,Shandong,China)

Abstract:Gene therapy for cancer is the use of vectors to transfer foreign genes into patients through transgenic technology, and to silence cancer-causing genes, modify mutant genes, inhibit cancer cell growth, and improve cancer drug sensitivity. This article reviews the five most commonly used techniques for cancer gene therapy, namely suicide gene therapy, gene silencing therapy, tumor suppressor gene therapy, immune system therapy, and anti-angiogenic gene therapy, and security issues in order to provide some reference for related research.

Key words:Gene therapy;Cancer;Suicide gene;Gene silencing;Tumor suppressor gene;Immunotherapy;Anti-angiogenesis

自 20 世纪 70 年代以来,随着转基因技术的发展,各种基因编辑技术不断发展,疾病的基因治疗也逐渐被提出。癌症是目前最难攻克的顽疾之一,传统的病灶切除、化学疗法、放射疗法,不仅治疗效果有限,而且对患者身体的副作用极大,而基因治疗是一种新的治疗手段,以其特异性高、针对性强、副作用少等优点,备受学者们的关注。本文现就自杀基因疗法、基因沉默治疗、抑癌基因治疗、免疫系统疗法和抗血管生成基因治疗^[1]等目前基因治疗的主要手段进行综述。

1 自杀基因

癌症的自杀基因治疗是利用病毒或非病毒载体,将不存在于哺乳动物中的一些细菌或病毒中携带的药物敏感酶的基因转入癌症靶细胞中,并使其在癌症靶细胞中表达,合成药物敏感酶,该酶可催化无毒或微毒的药物前体转化成对细胞具有毒性的药物,从而杀死携带该基因的受体细胞,达到治疗癌症的目的。目前,自杀基因治疗系统有很多,如单纯疱疹病毒胸苷激酶基因系统(herpes simplex virus type 1 thymidine kinase,HSV-TK)、大肠杆菌胞嘧啶脱氨酶基因系统(escherichia coli cytosine deaminase,CD)、大肠杆菌嘌呤核苷酸磷酸化酶基因系统(purine nucleoside phosphorylase,PNP)、大肠杆菌硝酸还原

酶基因系统(escherichia coli nitroreductase)、羧肽酶 A 羧肽酶 G2 基因系统(carboxypeptidase A carboxypeptidase G2)和辣根过氧化物酶基因系统(horseradish peroxidase)等,但被研究和应用最多的自杀基因治疗系统是:HSV-TK 和 CD^[2]。

近几年,HSV-TK 和 CD 基因系统被不断改善和研究。Shao D 等^[3]报道了一种基于量子点的技术,通过构建近红外荧光量子点(QDs)和 TK 基因之间的共价连接来揭示 HSV-TK/GCV 自杀基因治疗的过程。这种稳定的 QDs 标记不影响 QDs 荧光及 TK 基因的生物活性,实现了 TK 基因在体内外抗癌过程中,实时动态的可视化追踪。Lee M 等^[4]利用逆转录病毒复制载体,构建了一个含有两个自杀基因的 TK-CD 系统,对 7 个胶质母细胞瘤患者进行临床试验,以检验逆转录病毒复制载体构建的自杀基因系统的传递效率和抗癌作用。通过流式细胞和高含量分析显示,在癌细胞组织中,治疗基因的传递与前药更昔洛韦(ganciclovir)和 5-氟胞嘧啶的易感性之间存在广泛的转导效率和良好的相关性。自杀基因系统与前药协同抑制癌细胞增殖和血管生成,同时增加原位胶质母细胞瘤异种移植物的凋亡。Gwak SJ 等^[5]开发了一种聚丙交酯-乙交酯接枝聚乙烯亚胺(PgP)的阳离子双亲共聚物为自杀基因系统的载体,并在细胞和动物模型中证明了其作为药物和基因载体的功效。

2016 年 7 月,欧洲药品管理局(EMA)批准了首个“自杀基因”疗法 Zalmonis。该疗法通过向供者移

作者简介:杨柳(1992.5-),男,山东烟台人,硕士,主要从事重组蛋白和单克隆抗体药物的研发工作

通信作者:王名雪(1987.9-),女,山东临沂人,硕士,中级工程师,主要从事重组蛋白和单克隆抗体药物的研发工作

植物中分离得到的 T 细胞导入可被诱导的“自杀基因”——HSV-TK 基因,使得人们可以随时使用更昔洛韦药物杀死引起不良免疫反应的 T 细胞,以防止移植植物抗宿主反应的恶化。

2 基因沉默

基因沉默又称 RNA 干扰技术,是指内源或外源的 dsRNA 通过转基因、转座子或病毒感染等方式进入受体细胞,引起靶细胞特异性的基因沉默。一般在 3 种水平上实现基因的特异性沉默,即转录水平、转录后水平和翻译水平。理论上,通过 siRNA 的适当设计,可以使用该技术沉默体内的任何基因,在癌症以及其他疾病的治疗(如乙型肝炎病毒、人乳头状瘤病毒、高胆固醇血症和肝硬化)方面提供更大的治疗潜力^[6,7]。Pang W 等^[8]就通过设计 siRNA,研究 mir-628 基因的表达与胃癌发生的关系。研究发现 mir-628 沉默后,其低表达与胃癌的淋巴结转移、浸润深度及 TNM 分期密切相关。

由于 siRNA 不与染色体 DNA 相互作用,具有较低的诱导靶细胞基因改变或突变的风险,且 siRNA 对靶基因高度特异,毒性低,不诱导多药耐药等优点较突出。siRNA 可以诱导许多癌症相关的基因沉默,导致肿瘤消退,但不能清除异常基因^[9]。siRNA 疗法可以直接应用于癌症组织,但是无法全身给药。因为裸 siRNA 蛋白容易被酶降解、肾滤过和宿主细胞吞噬等作用而清除。现已开发出几种 siRNA 输送系统来保护它们免受酶降解,并促进它们对靶基因的沉默作用。其中针对恶性黑色素瘤的药物 CALAA-01(calando pharmaceuticals)^[10]和针对肝癌和实体瘤的 ALN-VSPOI(alnylam Pharmaceuticals)即目前临床试验中比较受关注的 siRNA 输送系统^[11]。然而,由于毒性相对较高和转染效率较低,成功率非常有限^[6,12]。

近年来,除了 RNA 干扰技术外,利用表观遗传学治疗癌症也颇受各界研究者的关注,科研者和临床医生研究出多种甲基转移酶和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,将为某些癌症提供替代治疗。表观遗传抑制剂可单独与其他治疗药物联合作用于抑癌基因的重新激活并抑制癌细胞生长^[13]。广泛的 DNA 甲基化是多种恶性肿瘤的重要标志,因此,DNA 甲基转移酶(DNMTs)抑制剂被证明是有希望成为靶向表观遗传密码的药物。目前已有 5-Azacitidine 和 Decitabine 是两种长期以来被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗血液病的 DNMTs 抑制剂等较多表观遗传抑制剂被批准用于癌症治疗^[14]。

3 抑癌基因

某种基因在某些细胞组织中正常表达,但在该

细胞组织病变的恶性癌症组织中,该基因突变致使功能丧失或表达缺失,若经载体将该基因的野生型转入相对应的恶性癌症组织中,癌症细胞将大部分或全部消亡,这种基因则被称之为抑癌基因^[15]。现已发现的抑癌基因有 20 多种,包括 APC、ATM、ARID1A、p53、PTEN 和 FHIT 等。目前基因替代疗法也是一种重要的癌症基因治疗手段,即利用载体将正常的抑癌基因转入癌变靶细胞内,替代突变的抑癌基因,使癌症细胞恢复正常。

p53 基因自发现以来,一直都是备受关注的热点抑癌基因。它位于 17 号染色体上,有 11 个外显子和 10 个内含子^[16]。人类的癌症中近一半是由于 p53 基因错义突变引起的,而这个突变相当微小,仅仅是因为肽链上的 393 个氨基酸中的一个被替换,但大多是中心 DNA 结合区域的氨基酸被替换才会引发细胞癌变。目前科学家已鉴定出一些热点氨基酸替换位置,包括 R175、G245、R248、R249、R273 和 R282 等^[17]。在卵巢癌的细胞组织中有很高比例的 p53 功能丧失。在临床前研究中,野生型 p53 的转导可抑制癌症增殖^[18],并增加对顺铂^[19]和 PTX^[20]的敏感性。此外,有研究显示^[21],p53 的腺病毒感染是激活癌细胞凋亡并使耐药的卵巢癌细胞对紫杉醇(PTX)重新敏感的有效方法,该反应由 p53 上调的凋亡调节剂介导,该调节剂是 p53 的直接下游促凋亡效应物。近些年为提高基因治疗的效率和靶向性,各种载体被开发和研究。Lin JT 等^[22]以酰胺化的人免疫缺陷病毒-1 转录反式激活因子(TAT)修饰的壳聚糖接枝的多聚 N-3-羧苄氧基-赖氨酸(CCL)为载体,它可同时将 p53 和阿霉素共导入细胞核,发挥其抗肿瘤作用,相比于传统载体,其具有更高的基因转染率和药物传递效率。

PTEN 基因是自 p53 基因后最受关注的抑癌基因,位于 10 号染色体上,有 9 个外显子和 8 个内含子,其表达蛋白具有磷酸酶活性,参与细胞的增殖、迁移、入侵,以及细胞生长周期的调节,影响 DNA 的损伤修复等^[23]。PTEN 基因与人类胃癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌等许多癌症的发生密切相关,研究者们在多种癌症细胞组织中均观察到了 PTEN 基因的变异^[24]。Wu H 等^[25]用外源性 PTEN 质粒转染卵巢癌细胞系,提高了细胞组织中 PTEN 基因的表达量,导致在细胞周期的 G₁ 期,癌细胞停止生长并凋亡,显著得消灭了大量癌细胞。这可能是由于 PI3K/AKT 通路的抑制,以及通过降低 MMP-9 的表达从而减少癌细胞迁移和侵袭。研究表明 PTEN 和 p53 基因间还有着密切的联系,p53 基因能直接调控 PTEN 基因的转录,结合在 PTEN 基因的序列上游,

激活其转录,并使表达水平上调^[26]。

目前,针对抑癌基因治疗应用最多的疗法就是溶瘤病毒治疗。2005 年安柯瑞/Oncorine (重组人 5 型腺病毒注射液)通过国家食品药品监督管理局审批,成为了全球首个获批上市的溶瘤腺病毒药物。2015 年 10 月,Imlygic 通过 FDA 审批,成为首款在美国上市的溶瘤病毒基因疗法。Imlygic 是一种经过基因改造的溶瘤病毒,改造中去掉了两个基因,增加了 GM-CSF 基因,适用于治疗不能经手术完全切除的黑色素瘤。

4 免疫疗法

免疫系统是癌症消亡或蔓延的关键因素,癌症的免疫治疗可分为四大类^[27]:主动免疫疗法、被动免疫疗法、过继免疫疗法和免疫增强疗法。免疫疗法可包括上述一种或多种方法作为独特的免疫疗法治疗,或与其他癌症疗法相结合。

主动免疫疗法是直接使宿主免疫系统对癌症抗原产生高度特异性的敏感,例如癌症疫苗。Wolff JA 等^[28]用含有外源转录因子的抗原构建 DNA 质粒,作为一种癌症疫苗。将其转染进宿主细胞,转录成肽链或蛋白质,并诱导细胞和体液免疫反应。与病毒或细菌载体相比,该技术被认为是相对安全的,不会引起感染或自身免疫紊乱,并且易于商业开发和生产^[29]。然而,其有效性随着时间的推移而减弱,因此,需要经常加强免疫接种。目前,单抗原质粒疫苗的例子有很多,包括治疗前列腺癌的前列腺酸性磷酸酶蛋白^[30]、人表皮生长因子受体-2(HER-2/neu)、治疗转移性乳腺癌的皮内低剂量 GM-CSF 原癌基因^[31]和改良的癌胚抗原基因与一种破伤风类毒素融合,用以治疗结直肠癌^[32]。尽管单抗原质粒疫苗的治疗耐受性很好,但反应小且有效性短暂。因而,科研者现在大都使用多抗原质粒化疫苗,可产生广泛的特异性、持久性和多功能免疫刺激^[33]。

被动免疫疗法是利用人源化或嵌合抗体特异性靶向癌症抗原,而不直接激活宿主免疫系统,例如 FDA 批准的几种抗恶性肿瘤的抗体药物,包括治疗乳腺癌的曲妥珠单抗^[34]、治疗惰性淋巴瘤的利妥昔单抗^[35]、治疗肺癌的西妥昔单抗^[36]和治疗各种实体瘤的贝伐单抗^[37]等。近几年,新型抗体偶联药物 ADC (antibody-drug conjugate)横空出世,成为现今抗体药物研发的前沿领域,其由单克隆抗体和强效毒性药物偶联而成,是一种融合了小分子药物毒性和抗体靶向作用的强效抗癌药物^[38]。目前已上市的 ADC 药物一共有四种,包括 2011 年 Seattle Genetics 和 Millennium 公司共同开发的治疗霍奇金淋巴瘤的 Adcetris;2013 年 Genentech 和 ImmunoGen 公司研

制的治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的 Kadcyla;2017 年辉瑞公司开发的,分别治疗急性骨髓性白血病和急性淋巴细胞白血病的 Mylotarg 和 Besponsa。

过继免疫疗法则是利用患者的免疫细胞,无论是 T 细胞还是树突状细胞,使其在体外受到刺激或操纵,然后注入回体内,以更好地对抗癌症抗原。Hinrichs CS 等^[39]在对人乳头状瘤病毒(HPV)诱导的转移性宫颈癌患者的研究中,收集了癌症浸润的 T 淋巴细胞,再将其输入患者体内。研究者随后从患者体内检测出其白细胞介素-2 的表达量升高,并有一半患者体内的癌症体积减小,其中有两名患者在治疗 18 个月和 11 个月后癌症完全消退,且机体基本没有产生副作用。2017 年 8 月,Kymriah 通过 FDA 审批,成为全球首个获批上市的 CAR-T 细胞治疗药物。该疗法通过提取、改造和强化患者自己的免疫细胞来达到抗癌效果。上市时 FDA 批准适应症为治疗罹患 B 细胞前体急性淋巴性白血病(ALL),且病情难治,或出现二次及以上复发的 25 岁以下患者。2018 年 5 月,FDA 批准了 Kymriah 第 2 项适应证,治疗复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者。

免疫增强疗法在近几年也成为大众关注的热点,其旨在增强共刺激分子或阻断抑制分子,利用人体的免疫系统消灭癌细胞,其中 PD-1/PD-L1 免疫靶点抑制剂的开发和应用取得了较好的成绩^[40]。由再生元(Regeneron)开发的塞普利单抗于 2018 年 9 月 28 日获 FDA 批准上市,后于 2019 年 6 月 28 日获欧洲药物管理局(EMA)批准上市,用于治疗转移性皮肤鳞状细胞癌(CSCC)或不能接受治愈性手术或放疗的局部晚期 CSCC 患者。塞普利单抗是一种靶向于 PD-1 的全人源单克隆抗体,通过阻断 PD-1 和 PD-L1 的结合阻断 T 细胞失活^[41],增强免疫系统的抗肿瘤反应,是 FDA 批准的第一例针对晚期 CSCC 的疗法,同时也是第三款获得 FDA 批准的抗 PD-1 抗体。

5 抗血管生成基因治疗

在癌症组织中,促血管生长因子和抗血管生长因子之间的平衡被打破,血管生成能力增强,利于癌症细胞的生长和增殖。抗血管生成疗法成功的关键在于使癌症细胞中的抑制剂长期维持在最佳水平,因此基因治疗是实现这一目标的最好策略。

血管生成受血管内皮生长因子及其酪氨酸激酶受体(VEGFR-1/FLT-1、VEGFR-2、VEGFR-3/FLT-4)和血管生成素生长因子及其受体(Tie1 和 Tie2)的调节,无论是单药治疗还是联合治疗,这一通路已成为多方研究的目标^[42]。一些抗 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂的小分子如雷戈拉非尼、法米替尼、阿昔替尼

和阿帕蒂尼等已被证明是治疗转移性结直肠癌(MCRC)的有效药物。Fruquintinib 是一种新型口服抗 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂,由和记黄埔医药公司开发,是一种高效、高选择性的 VEGFR-1、-2 和-3 小分子抑制剂,同时它也显示出可接受的安全性和耐受性。根据多次试验的数据,2018 年,中国食品药品监督管理局(CFDA)批准 Fruquintinib 用于治疗至少接受过两次标准抗癌治疗的 MCRC 患者^[43]。2012 年,报道了以腺病毒为载体,释放的可溶性诱饵 VEGF(-1,-2 和-3,不含酪氨酸激酶的部分)的抗血管生成基因治疗,并通过小鼠模型癌症实验,阐明了联合基因治疗比单基因治疗具有更强的抗癌作用^[44]。此外,如果将 PTX 添加到联合基因治疗中,实验模型大鼠的存活率将升高^[45]。

6 总结及展望

根据《The Journal of Gene Medicine》杂志的临床试验站点(<http://www.abedia.com/wiley/indications.php>)统计,自 1989 年到 2018 年 12 月共有 1951 个癌症基因治疗临床试验,占该注册中心汇编的基因治疗临床试验总数的 66.6%。临床试验已经探索了多种癌症基因治疗手段的可行性和有效性,包括免疫治疗、自杀基因和溶瘤病毒治疗等。迄今为止,临床试验登记处共有 69701 项癌症相关试验,其中有约 57% 的临床试验项目涉及基因治疗。

随着二代测序、基因编辑等多种生物技术的涌现,基因治疗愈发成熟和完善。目前的癌症基因治疗遵循生物学“基因-细胞-个体”的基本研究方法,针对致病基因、癌变细胞和癌细胞微环境三方面,分别进行基因的敲除、沉默和替换等改造;免疫细胞模型的改构与建立;抗癌细胞血管生成、导入细胞因子以提高免疫应答等。无论是最早的自杀基因疗法还是最近的生物创新药物 ADC 都在癌症治疗领域取得了较好的成绩。但另一方面,癌症致病基因的多样性、发病机制的复杂性以及个体先天的差异性,导致癌症的基因治疗在临床试验和实际治疗中应用较困难,往往需要联合用药才会有所成效。探索和研究癌症的多种靶点也一直是医学领域和科研工作者致力的方向。在安全性方面,目前基因治疗中病毒载体的使用饱受争议,病毒载体虽然高效、易于整合到宿主细胞,但病毒其自身的感染性和寄生性也需重点关注,且脱靶问题一直是基因治疗的难关,若插入片段随机整合到宿主细胞,则突变引起的病变将不可预计。

参考文献:

[1]Amer MH.Gene therapy for cancer:present status and future perspective[J].Mol Cell Ther,2014(2):27.

[2]Navarro SA,Carrillo E,Grinan-Lison C,et al.Cancer suicide gene therapy:a patent review [J]. Expert Opin Ther Pat,2016,26(9):1095-1104.

[3]Shao D,Li J,Xiao X,et al.Real-time visualizing and tracing of HSV-TK/GCV suicide gene therapy by near-Infrared fluorescent quantum dots [J].ASC Appl Mater Interfaces,2014,6(14):11082-11090.

[4]Lee M,Kim YS,Lee K,et al.Novel Semi-Replicative Retro-viral Vector Mediated Double Suicide Gene Transfer Enhances Antitumor Effects in Patient-Derived Glioblastoma Models[J].Cancers,2019,11(8):E1090.

[5]Gwak SJ,Lee JS.Suicide Gene Therapy By Amphiphilic Copolymer Nanocarrier for Spinal Cord Tumor[J].Nanomaterials,2019,9(573):44-58.

[6]Gujrati M,Lu ZR.Targeted Systemic Delivery of Therapeutic siRNA[M]//Gene Therapy of Cancer.2014.

[7]Sato Y,Murase K,Kato J,et al.Resolution of liver cirrhosis using vitamin A-coupled liposomes to deliver siRNA against a collagen-specific chaperone[J].Nat Biotechnol,2008,26(4):431-442.

[8]Pang W,Zhai Mi,Wang Y,et al.Long noncoding RNA SNHG16 silencing inhibits the aggressiveness of gastric cancer via upregulation of microRNA-628-3p and consequent decrease of NRP1[J].Cancer Manag Res,2019(11):7263-7277.

[9]Singh A,Trivedi P,Jain NK.Advances in siRNA delivery in cancer therapy [J].Artif Cells Nanomed Biotechnol,2018,46(2):274-283.

[10]Davis ME.The first targeted delivery of siRNA in humans via a self-assembling,cyclodextrin polymer-based nanoparticle:from concept to clinic[J].Mol Pharm,2009,6(3):659-668.

[11]Tabernero J,Shapiro GI,LoRusso PM,et al.First-in-humans trial of an RNA interference therapeutic targeting VEGF and KSP in cancer patients with liver involvement [J]. Cancer Discov,2013,3(4):406-417.

[12]Fung H,Gersson S.Viral insertion site detection and analysis in cancer gene therapy [M]// In Gene Therapy of Cancer(3rd edition).2014:35-46.

[13]Perri F,Longo F,Giuliano M,et al.Epigenetic control of gene expression:Potential implications for cancer treatment[J].Crit Rev Oncol Hematol,2017(111):166-172.

[14]Nervi C,De Marinis E,Codacci-Pisanelli G,et al.Epigenetic treatment of solid tumours:a review of clinical trials[J].Clin Epigenet,2015,7(12):127.

[15]Deng YJ,Zhao YM,Cheng F,et al.The latest research progress of tumor suppressor gene NDRG2[J].Journal Of Modern Oncology,2014,4(72):962-965.

[16]Day A,Verma CS,Lane DP.Modulation of p53 degradation as a therapeutic approach[J].Cancer,2008,98(1):4-8.

[17]Sanz G,Singh M,Puget S.Inhibition of p53 inhibitors:progress,challenges and perspectives. [J].J Mol Cell Biol,2019,11(7):586-599.

- [18]Collinet P,Vereecque R,Sabban F,et al.In vivo expression and antitumor activity of p53 gene transfer with naked plasmid DNA in an ovarian cancer xenograft model in nude mice[J].J Obstet Gynaecol Res,2006,32(5):449-453.
- [19]Song C,Lu P,Sun G,et al.miR -34a sensitizes lung cancer cells to cisplatin via p53/miR -34a/MYC/N axis [J].Biochem Biophys Res Commun,2017,482(1):22-27.
- [20]Xu J,Su C,Zhao F,et al.Paclitaxel promotes lung cancer cell apoptosis via MEG3-P53 pathway activation [J].Biochem Biophys Res Commun,2018,504(1):123-128.
- [21]Liu Q,Sui R,Li R,et al.Biological characteristics of Taxol-resistant ovarian cancer cells and reversal of Taxol resistance by adenovirus expressing p53 [J].Mol Med Rep,2015,11 (2):1292-1297.
- [22]Lin JT,Chen H,Wang D,et al.Nuclear-targeted p53 and DOX co-delivery of chitosan derivatives for cancer therapy in vitro and in vivo[J].Elsevier,2019,183(110440):114-137.
- [23]Kim DH,Suh J,Suh YJ,et al.Regulation of the tumor suppressor PTEN by natural anticancer compounds[J].Ann N Y Acad Sci,2017,1401(1):136-149.
- [24]Wu H,Wang K,Liu W,et al.Recombinant adenovirus-mediated overexpression of PTEN and KRT 10 improves cisplatin resistance of ovarian cancer in vitro and in vivo [J].Genet Mol Res,2015,14(2):6591-6597.
- [25]Wu H,Wang S,Weng D,et al.Reversal of the malignant phenotype of ovarian cancer A2780 cells through transfection with wild-type PTEN gene[J].Cancer Lett,2008,(271):205-214.
- [26]Jung SH,Hwang HJ,Kang D,et al.mTOR kinase leads to PTEN-loss-induced cellular senescence by phosphorylating p53 [J].Oncogene,2019,38(10):1639-1650.
- [27]Reardon DA,Wucherpfennig KW,Freeman G,et al.An update on vaccine therapy and other immunotherapeutic approaches for glioblastoma[J].Expert Rev Vaccines,2013,12(6):597-615.
- [28]Wolff JA,Budker V.The mechanism of naked DNA uptake and expression[J].Adv Genet,2005(54):3-20.
- [29]Lopes A,Vandermeulen G,Pr  at V.Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives[J].J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1):146.
- [30]Muniyan S,Chaturvedi NK,Dwyer JG,et al.Human prostatic acid phosphatase:structure,function and regulation [J].Int J Mol Sci,2013,14(5):10438-64.
- [31]Hong IS.Stimulatory versus suppressive effects of GM-CSF on tumor progression in multiple cancer types[J].Exp Mol Med,2016,48(7):e242.
- [32]Staff C,Mozaffari F,Haller BK,et al.A Phase I safety study of plasmid DNA immunization targeting carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients[J].Vaccine,2011,29(39): 6817-6822.
- [33]Rosa DS,Ribeiro SP,Almeida RR,et al.A DNA vaccine encoding multiple HIV CD4 epitopes elicits vigorous polyfunctional,long-lived CD4⁺ and CD8⁺ T cell responses[J].PLoS One,2011,6(2):e16921.
- [34]Lambertini M,Pond   NF,Solinas C,et al.Adjuvant trastuzumab:a 10-year overview of its benefit [J].Expert Rev Anticancer Ther,2017,17(1):61-74.
- [35]Salles G,Barrett M,Fo   R,et al.Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies:A Review of 20 Years of Clinical Experience[J].Adv Ther,2017,24(10):2232-2273.
- [36]Park T,Choi CJ,Choi Y,et al.Cost-effectiveness of cetuximab for colorectal cancer [J].Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res,2016,16(6):667-677.
- [37]Diaz RJ,Ali S,Qadir MG,et al.The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma[J].J Neurooncol,2017,133(3):455-467.
- [38]Yaghoubi S,Karimi MH,Lotfinia M,et al.Potential drugs used in the antibody-drug conjugate (ADC)architecture for cancer therapy[J].J Cell Physiol,2019(3):1-34.
- [39]Hinrichs CS,Stevanovic S,Draper L,et al.HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer [J].Clin Oncol,2014,32(18):233-245.
- [40]Guzik K,Zak KM,Grudnik P,et al.Small-Molecule Inhibitors of the Programmed Cell Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1)Interaction via Transiently Induced Protein States and Dimerization of PD-L1 [J].J Med Chem,2017,60(13):5857-5867.
- [41]Ahmed SR,Petersen E,Patel R.Cemiplimab-rwlc as first and only treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma [J].Expert Rev Clin Pharmacol,2019(19):1-5.
- [42]Lin X,Khalid S,Qureshi MZ,et al.VEGF mediated signaling in oral cancer[J].Cell Mol Biol,2016,62(14):64-68.
- [43]Zhang Y,Zou JY,Wang Z,et al.Fruquintinib:a novel anti-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of metastatic colorectal cancer[J].Cancer Manag Res,2019,11(2019):7787-7803.
- [44]Sopo M,Anttila M,Sallinen H,et al.Antiangiogenic gene therapy with soluble VEGF-receptors -1,-2 and -3 together with paclitaxel prolongs survival of mice with human ovarian carcinoma[J].Cancer,2012(131):2394-2401.
- [45]Tuppurainen L,Sallinen H,Kokki E,et al.Preclinical safety, toxicology,and biodistribution study of adenoviral gene therapy with sVEGFR-2 and sVEGFR-3 combined with chemotherapy for ovarian cancer [J].Hum Gene Ther Clin Dev,2013(24): 29-37.

收稿日期:2019-10-22;修回日期:2019-11-20

编辑/肖婷婷