

# 放射免疫治疗中载体的研究进展

冯春玲

**【摘要】** 放射免疫治疗是应用肿瘤细胞表面表达的特异性分子的单克隆抗体进行核素靶向治疗的一种新方法。通过改进放射性核素的载体,放射免疫治疗的技术不断发展、成熟,其应用范围不断扩展,在未来的疾病定位诊断及治疗中具有很高的应用价值。

**【关键词】** 放射免疫疗法;药物载体;肿瘤

**【中图分类号】** R914.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 6731-4114(2007)02-0077-03

## Research advances in carrier of radioimmunotherapy

FENG Chun-ling

(Immunology Department, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300384, China)

**【Abstract】** Radioimmunotherapy is a new method using nuclid targeting therapy, which utilizing monoclonal antibody labeled nuclid binds to molecule expressing on carcinoma cell specifically. With improving in carrier of nuclid, radioimmunotherapy is more and more consummate, it will have higher value in use in diagnosis and therapy of diseases.

**【Key words】** Radioimmunotherapy; Drug carriers; Tumor

放射免疫治疗 (radioimmunotherapy, RIT)的基本概念是通过针对肿瘤特异或相关抗原的单克隆抗体与放射性核素结合将其注入体内,利用单克隆抗体与肿瘤细胞的特异性结合,实现对瘤体的内照射,从而实施细胞毒作用的一种肿瘤治疗模式。它的特点:(1)靶向性地将放射性核素带到瘤体部位,在局部浓集,通过放射活性杀伤靶细胞,进而减少了外照射对瘤体周围正常组织的损伤;(2)放射性核素的这种内照射,即使在机体免疫缺陷、抗原表达不良或肿瘤免疫逃避等导致抗体及免疫毒素无效时,仍可通过“串扰”(cross fire)作用或旁观者(bystander)效应对多种未结合单克隆抗体的肿瘤细胞发挥杀伤作用,使不表达抗原的肿瘤细胞被周围抗体结合细胞的放射性核素杀伤<sup>[1]</sup>;(3)载体单克隆抗体可通过抗体依赖的细胞毒效应、补体介导的细胞毒作用以及通过封闭受体结合位点或结合并中和配体而抑制细胞信号转导,从而干扰细胞生长和分化以及细胞凋亡等多种途径杀伤肿瘤细胞。正是由于RIT有如此多的优点,在应用之初被称为“魔弹”而在学术界独领风骚。随着研究的深入,研究

者发现RIT的载体、放射性核素、靶抗原及给药途径的选择中存在诸多不尽如人意的地方,使RIT一度受到研究者的置疑。随着2002年2月<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan(商品名Zevalin)及2003年6月<sup>131</sup>I-tositumoma(商品名Bexxar)两个用于治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的放射免疫治疗性单克隆抗体被美国食品和药品管理局批准上市,RIT的研究又活跃起来。本文仅就RIT中放射性核素载体的研究进展作一介绍。

### 1 鼠源性单克隆抗体

单克隆抗体是应用最早、最多且有效的RIT的载体,治疗B细胞NHL的放射免疫治疗性药物Zevalin和Bexxar的载体就是抗人CD20的鼠源性单克隆抗体。目前这两种药物已经完成了II/III期临床试验,结果表明,Bexxar对于初治低度恶性NHL患者的总反应率可达97%<sup>[2]</sup>。Kaminski等<sup>[3]</sup>报道,76例既往未治疗的III~IV期滤泡型淋巴瘤患者接受全身吸收剂量75cGy的Bexxar治疗,结果总反应率为95%,完全缓解率为75%。目前,应用单克隆抗体为载体的其他RIT药物正在大量研

作者单位:300384 天津,中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所血液病医院免疫室(硕士研究生)

究中,其治疗的疾病也从血液系统肿瘤转向其他恶性肿瘤(如乳腺癌,结肠癌,肺癌,膀胱癌等),甚至感染性疾病。Dadachova 等<sup>[4]</sup>研究了<sup>213</sup>Bi-18B7(标记了<sup>213</sup>Bi的抗多糖荚膜单克隆抗体)与新型隐球菌细胞及<sup>213</sup>Bi-18B7与免疫系统成分之间在体内、外的相互作用,结果表明,这种RIT的效果不仅包括真菌细胞的凋亡样死亡、酵母荚膜的萎缩,而且包括与巨噬细胞的协同作用和免疫炎症性反应的调节作用,提出了RIT新的作用机制。

## 2 基因工程抗体

鼠源性单克隆抗体虽然具有如此多应用价值,但随着研究和应用的深入,其作为RIT的载体的缺陷逐渐显现出来,主要表现在(1)肿瘤抗原表达的异质性及单克隆抗体在瘤内穿透性差等引起的肿瘤/血液的放射性活性比值较低,为减少放射性核素对正常组织的毒副作用,限制了给药量;(2)标记的单克隆抗体在体内、瘤内降解及过低剂量率等因素致辐射杀伤力低于肿瘤修复,净效率为负;(3)鼠源性单克隆抗体的免疫原性诱发人抗鼠抗体的产生,影响单克隆抗体的体内生物学行为。这些因素导致鼠源性单克隆抗体的应用受到限制,因此研究者研制了其他的载体,以降低免疫原性,增加抗体的特异性及药物的穿透性。

### 2.1 单链抗体

单链抗体是将鼠源性单克隆抗体的重链和轻链可变区片段用一条弹性短肽连接而成的小分子抗体片段。与完整单克隆抗体分子相比,它具有以下特点:(1)不含抗体分子的恒定区,因而大大降低了免疫原性,用于人体几乎不会诱发人抗鼠抗体;(2)分子质量相对较小,穿透力较强,而且在体内停留时间较短,可重复多次应用;(3)由于相对分子质量小,不需要进行糖基化修饰即可形成有功能的抗体分子,因而比较容易获得。目前已经研制出单价单链抗体、单链抗体多聚体及双特异性单链抗体,其中双特异性单链抗体因其具有两种不同抗原的结合位点及较强的穿透性,被称为“生物导弹”而广泛用于疾病的诊断和治疗中。Buchsbbaum<sup>[5]</sup>总结了用基因转染的方法诱导肿瘤细胞表达高亲和力受体,再用放射性核素标记的相应配体(如多肽和单链抗体)对肿瘤进行RIT,认为这种方法能够明显提高肿瘤对放射性核素的摄取。

### 2.2 抗体片段

免疫球蛋白可以被酶解为不同的片段,如Fab、F(ab')<sub>2</sub>、含有重链可变区和轻链可变区的Fv片段等。这些小片段抗体有结合抗原的能力,还可以相互结合为双特异性抗体,与相应抗原或适当配体结合,适用于临床诊断及导向治疗等。目前随着分子生物学的发展,利用重组DNA技术可以合成任何所需抗体的特定片段。这些抗体片段由于具有抗体分子的所有结合位点、分子质量小、双价以及没有Fc片段等特点,在RIT的载体研究中应用较多且深入。例如,Chen等<sup>[7]</sup>用<sup>131</sup>I标记的抗人肝癌细胞相关抗原(Hab18G/CD147)单克隆抗体的F(ab')<sub>2</sub>对肝细胞癌患者进行RIT的I/II临床试验,共有106例患者接受治疗,结果表明该药没有严重的毒副作用,其安全剂量为27.75 MBq/kg,半衰期为90.56~63.93h,21个月的生存率为44.54%,证明这种抗体片段的RIT药物对于肝细胞癌患者是安全且有效的。但Garkavij等<sup>[8]</sup>用<sup>111</sup>In标记肿瘤相关单克隆抗体的F(ab')<sub>2</sub>联合放疗治疗黏液素I阳性的非小细胞肺癌患者,以期能够提高肿瘤对放射性核素的摄取量,却在第7日和第21日的监测中并没有得到预期的结果,因此需有待更多的研究来验证这些结果。

### 2.3 人源化抗体

人源化抗体是尽量减少单抗中的鼠源成分,以尽可能减少免疫原性,其包括嵌合抗体、互补决定区移植抗体和完全人源抗体等。Garambois等<sup>[6]</sup>研制出两株抗癌胚抗原(carcinoe-mbryonic antigen, CEA)的完全人源化IgG和IgM抗体,并将其作为载体耦联放射性核素<sup>125</sup>I对结肠癌进行RIT研究,结果显示这两株抗体均与非游离状态的人重组CEA有较好的结合活性,且提出完全人源化抗CEA IgG抗体可以作为RIT的候选载体用于表达CEA的结肠癌的治疗。Li等<sup>[9]</sup>应用<sup>188</sup>Re标记人源化抗人癌基因蛋白单克隆抗体研究对鼻咽癌荷瘤鼠RIT给药途径的探讨,结果显示局部瘤体内给药途径与静脉给药途径相比,可以明显提高瘤体内放射性核素的含量。

## 3 肽载体

多肽作为RIT的放射性核素载体,仅出现在预设靶标的放射免疫治疗(pretargeted radioimmunotherapy, PRIT)中。PRIT是常规RIT的替代

手段,它的优点是有可能降低骨髓毒性、增加放射性核素在肿瘤内的浓度。此法是将放射性核素和单抗分开施用:首先给予未标记核素但带有高亲和力受体(如链亲和素)的肿瘤靶向单抗(多为双特异性抗体),经过一段时间(鼠大约20h,患者大约48h),使单抗在肿瘤组织聚集;然后给予清除抗原,以清除血液循环中的单抗;最后施用放射性核素标记且能与单抗上高亲和力受体结合的小分子(如链抗生物素蛋白),将放射性核素带到肿瘤部位。目前这种携带放射性核素的小分子主要有如下几种:(1)生物素/链抗生物素蛋白,均与亲和素有较高亲和力;(2)半抗原,可以是多肽,能够与预靶标的双特异性抗体结合。Morandea 等<sup>[10]</sup>合成了三个能够特异性识别679单克隆抗体的双功能多肽,并将它们应用于PRIT中,结果其中之一LM218多肽在标记放射性核素后,仍能保持对679单克隆抗体的免疫反应性,为RIT提供了新方向。

目前将多肽耦联放射性核素直接靶向肿瘤的治疗方法称为多肽受体靶向放射治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)。它虽未归于RIT,但也是利用免疫学中配体-受体特异性结合的原理,用放射性核素标记的多肽配体与靶细胞上表达的特异性受体结合,从而进入细胞内,经过细胞内的溶酶体内化作用将肽降解,使之离开靶细胞进入到血液循环内,而与之结合的放射性金属螯合物仍留在靶细胞内,进而实施核素靶向治疗<sup>[11]</sup>。

现在已有多种标记放射性核素的多肽类似物用于表达同种多肽受体的肿瘤的诊断及治疗中,其中研究最多且最为成功的受体靶向多肽是生长抑素类似物奥曲肽,将奥曲肽标记<sup>111</sup>In、<sup>90</sup>Y、<sup>177</sup>Lu后用于治疗高表达生长抑素受体的肿瘤已经进入了临床试验,并应用于甲状腺癌<sup>[12]</sup>、小细胞肺癌<sup>[13]</sup>等。在这些研究的基础上,研究者又提出了一种“基因靶向核素治疗”的方法,这种方法的原理是将某种多肽受体基因导入肿瘤细胞,令其表达相应多肽受体,再将标记了放射性核素的多肽配体注入体内,可明显提高多肽受体表达阴性的肿瘤细胞对放射性核素的摄取率,在这方面,胃泌素释放肽受体及人源性生长抑素受体2的高效导入已取得成功,肿瘤能选择性地摄取标记于多肽的放射性核素<sup>[9]</sup>。

## 参 考 文 献

- 1 Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood*, 2003, 101(2): 391-398.
- 2 DeNardo GL. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with radiolabeled antibodies (mAbs). *Semin Nucl Med*, 2005, 35(3): 202-211.
- 3 Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. <sup>131</sup>I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med*, 2005, 352(5): 441-449.
- 4 Dadachova E, Bryan RA, Apostolidis C, et al. Interaction of radiolabeled antibodies with fungal cells and components of the immune system in vitro and during radioimmunotherapy for experimental fungal infection. *Infect Dis*, 2006, 193(10): 1427-1436.
- 5 Buchsbaum DJ. Imaging and therapy of tumors induced to express somatostatin receptor by gene transfer using radiolabeled peptides and single chain antibody constructs. *Semin Nucl Med*, 2004, 34(1): 32-46.
- 6 Garambois V, Glaussel F, Foulquier E, et al. Fully human IgG and IgM antibodies directed against the carcinoembryonic antigen (CEA)Gold 4 epitope and designed for radioimmunotherapy(RIT) of colorectal cancers. *BMC Cancer*, 2004, 75(4): 1471-1482.
- 7 Chen ZN, Mi L, Xu J, et al. Targeting radioimmunotherapy of hepatocellular carcinoma with iodine (<sup>131</sup>I) metuximab injection: clinical phase I/II trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(2): 435-444.
- 8 Garkavij M, Samarzija M, Ewers SB, et al. Concurrent radiotherapy and tumor targeting with <sup>111</sup>In-HMFG1-F(ab)<sub>2</sub> in patients with MUC1-positive non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 2005, 25(6C): 4663-4667.
- 9 Li G, Wang Y, Huang K, et al. The experimental study on the radioimmunotherapy of the nasopharyngeal carcinoma overexpressing HER2/neu in nude mice model with intratumoral injection of <sup>188</sup>Re-herceptin. *Nucl Med Biol*, 2005, 32(1): 59-65.
- 10 Morandea L, Benoist E, Loussouarn A, et al. Synthesis of new bivalent peptides for applications in the affinity enhancement system. *Bioconjug Chem*, 2005, 16(1): 184-193.
- 11 Boerman OC, Oyen WJG, Corstens FHM. Between the scylla and charybdis of peptide radionuclide therapy: hitting the tumor and saving the kidney. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(10): 1552-1554.
- 12 Bodei L, Haekiewicz-Junak D, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(1): 65-71.
- 13 Schmitt A, Bernhardt P, Nilsson O, et al. Radiation therapy of small cell lung cancer with <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-octreotate in an animal model. *J Nucl Med*, 2004, 45(9): 1542-1548.

(收稿日期: 2006-11-18)