点 评

寨卡病毒可作为溶瘤病毒特异杀伤胶质瘤干细胞

陈奇, 秦成峰*

军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所, 病原微生物生物安全国家重点实验室, 北京 100071

* 联系人, E-mail: chengfeng_qin@126.com; qincf@bmi.ac.cn

收稿日期: 2018-05-07; 接受日期: 2018-06-12; 网络版发表日期: 2018-07-06

胶质母细胞瘤(glioblastoma)是一种恶性程度最高的原发性脑肿瘤。由于肿瘤生长快、侵袭性强, 常规手术、放疗、化疗等治疗后复发率极高, 预后差, 绝大多数患者生存期中位数低于两年^[1]。胶质母细胞瘤的成因复杂, 最新研究显示胶质瘤干细胞(glioblastoma stem cells, GSCs)可能在其中发挥了关键作用。胶质瘤干细胞是一群具备无限增殖、自我更新和多向分化等类干细胞潜能的细胞, 不仅参与促进肿瘤血管生成, 而且能够抵抗放化疗的杀瘤作用^[2]。以胶质瘤干细胞为靶标的新型疗法成为当前研究的热点之一。

寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)是一种新发的虫媒病毒, 2015年在巴西暴发大流行后, 迅速蔓延至全球七十多个国家。寨卡病毒感染成人症状较为轻微, 但孕妇感染寨卡病毒可导致新生儿小头畸形、流产、死胎等严重疾病。研究发现, 寨卡病毒可以穿透血胎屏障, 特异感染和杀伤神经前体细胞(neural progenitor cells, NPCs), 导致胎儿中枢神经系统发育异常^[3,4]。目前, 寨卡疫苗和抗病毒药物的研究取得重大进展, 已经有多个候选疫苗进入临床研究阶段^[5]。

胶质瘤干细胞与神经前体细胞具有很多共同的特征^[6]。最近, 加利福尼亚大学的Jeremy Rich团队与华盛顿大学的Michael Diamond及Milan Chheda团队^[7]进行合作研究发现, 寨卡病毒可特异感染并杀伤胶质瘤干细胞, 有望发展为新型溶瘤病毒。

首先, 为了明确寨卡病毒是否能够有效感染胶质瘤干细胞, 研究人员比较了两株寨卡病毒(非洲株Dakar 1984和美洲株Brazil 2015)对不同来源的人胶质瘤干细胞的感染性。结果发现两株寨卡病毒均可高效感染胶质瘤干细胞, 并能有效抑制其成球能力。寨卡病毒感染可显著下调胶质瘤干细胞干性标志分子SOX2和细胞增殖标志分子Ki-67, 并导致细胞凋亡标志分子Caspase-3的上调。而对于胶质瘤干细胞分化而来的分化型胶质瘤细胞(differentiated glioma cells, DGCs), 寨卡病毒的感染率很低, 对细胞增殖能力的影响非常有限, 说明寨卡病毒对胶质瘤干细胞存在明显的嗜性, 对于分化型胶质瘤干细胞感染能力较差。此外, 研究人员还发现, 与寨卡病毒同属黄病毒属成员的西尼罗病毒(West Nile virus, WNV)对胶质瘤干细胞和分化型胶质瘤细胞均能够有效感染, 且感染率和病毒复制水平没有差异^[7]。这表明对胶质瘤干细胞的特异嗜性是寨卡病毒所特有的特征。

在体外细胞水平确证了寨卡病毒能够特异感染胶质瘤干细胞后, 研究人员又进一步在更能体现肿瘤细胞异质性的胶质母细胞瘤类器官(organoid)模型和胶质母细胞瘤患者的肿瘤样本切片上进行了验证。结果发现, 寨卡病毒可高效感染类器官和人胶质母细胞瘤样本中SOX2阳性的胶质瘤干细胞, 降低胶质母细胞瘤类器官中的胶质瘤干细胞比例, 导致胶质母细胞瘤

引用格式: 陈奇, 秦成峰. 寨卡病毒可作为溶瘤病毒特异杀伤胶质瘤干细胞. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1126–1127
Chen Q, Qin C F. Zika virus selectively kills Glioblastoma stem-like cells as an oncolytic virus (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1126–1127, doi: 10.1360/N052018-00082

切片中胶质瘤干细胞的大量死亡. 此外, 研究人员还发现, 寨卡病毒对分离自癫痫病人脑中的神经元细胞、分化后的神经干细胞感染都非常有限; 对癫痫病人脑组织中NeuN阳性的神经元细胞和GFAP阳性的胶质细胞也几乎没有感染能力.

在此基础上, 研究人员进一步探究了寨卡病毒在小鼠(*Mus musculus*)体内的抑瘤效果. 他们首先将鼠胶质瘤细胞系(GL261和CT-2A)移植入C57BL/6小鼠脑内, 两周之后使用不同剂量的寨卡病毒进行脑内注射治疗. 结果发现, 与对照组小鼠相比, 寨卡病毒治疗可使小鼠生存时间显著延长且延长时间与病毒用量在一定程度上呈正相关. 组织学检测发现, 寨卡病毒主要感染胶质瘤中SOX2阳性的胶质瘤干细胞, 而对GFAP阳性的分化型胶质瘤细胞感染较少, 并且导致肿瘤内部出现较高水平的细胞凋亡.

最后, 为了明确寨卡病毒特异杀伤胶质瘤干细胞的分子机制, 研究人员通过RNA测序发现胶质瘤干细胞与分化型胶质瘤细胞存在系列免疫基因表达差异, 其中多个 I 型干扰素刺激基因(interferon-stimulated

genes, ISGs)在分化型胶质瘤细胞中表达水平显著高于胶质瘤干细胞. 更为重要的是, 利用 I 型干扰素抗体处理分化型胶质瘤细胞后, 寨卡病毒的感染率和杀伤效应得到显著提高. 研究人员据此推测, 寨卡病毒之所以能够特异感染并杀伤胶质瘤干细胞, 主要是由于胶质瘤干细胞中缺乏有效的干扰素信号反应; 而分化型胶质瘤细胞、神经元细胞和胶质细胞中由于存在较强的ISGs介导的干扰素反应, 寨卡病毒无法有效感染和复制.

寨卡病毒作为一种可导致人类严重疾病的病原体, 科学界对其致病机制和防治手段进行了深入研究. 该研究独辟蹊径, 巧妙地利用了寨卡病毒对胶质瘤干细胞的特异嗜性, 有望发展为新型的溶瘤病毒, 为胶质母细胞瘤的治疗提供了新的思路. 遗憾的是本研究体内溶瘤效力评价使用的是小鼠原位胶质瘤模型, 未能在患者来源的胶质瘤干细胞移植的动物模型中证实其抗肿瘤效果. 同时鉴于寨卡病毒广泛的组织嗜性, 如何通过基因工程手段开发更为安全的寨卡病毒减毒株将成为未来研究的重点.

参考文献

- 1 Stupp R, Hegi M E, Mason W P, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 459–466
- 2 Chen J, Li Y, Yu T S, et al. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. *Nature*, 2012, 488: 522–526
- 3 Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*, 2016, 374: 951–958
- 4 Li C, Xu D, Ye Q, et al. Zika virus disrupts neural progenitor development and leads to microcephaly in mice. *Cell Stem Cell*, 2016, 19: 120–126
- 5 Richner J M, Diamond M S. Zika virus vaccines: immune response, current status, and future challenges. *Curr Opin Immunol*, 2018, 53: 130–136
- 6 Man J, Shoemaker J, Zhou W, et al. Sema3C promotes the survival and tumorigenicity of glioma stem cells through Rac1 activation. *Cell Rep*, 2014, 9: 1812–1826
- 7 Zhu Z, Gorman M J, McKenzie L D, et al. Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. *J Exp Med*, 2017, 214: 2843–2857