

## 麻疹病毒抗肿瘤作用的研究进展

周 朵,赵正言

浙江大学医学院附属儿童医院儿保科,浙江 杭州 310003

[摘 要] 麻疹病毒能够选择性感染和杀伤多种肿瘤细胞,其中麻疹病毒疫苗株主要通过结合膜辅蛋白、脊髓灰质炎病毒样受体-4 进入细胞。研究证实,麻疹病毒疫苗株在体内外对多种肿瘤的生长具有抑制作用。随着生物技术的发展,科学家成功拯救出麻疹病毒疫苗株,并以麻疹病毒疫苗株为基础,在基因水平上对其进行了大量的改造以增强其抗肿瘤能力。目前,麻疹病毒疫苗株治疗卵巢癌、多发性骨髓瘤的一期临床试验已经进行,证实麻疹病毒疫苗株具有潜在的抗肿瘤能力。



[关键词] 麻疹疫苗/免疫学;麻疹病毒/免疫学;抗肿瘤药;肿瘤/治疗;综述

[中图分类号] R73;R394 [文献标志码] A

### Advances in measles virus for cancer therapy

ZHOU Duo, ZHAO Zheng-yan (*Pediatric Health Care Department, the Children's Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China*)

Corresponding author: ZHAO Zheng-yan, E-mail: zhaozy@zju.edu.cn

[Abstract] Oncolytic virotherapy is a novel cancer therapy. Vaccine-attenuated strains of measles virus (MV) is an ideal candidate for oncolytic virotherapy which has an excellent safety record. Vaccine-attenuated MV uses CD46 and Nectin-4 molecule as major entry receptors into cells. Vaccine-attenuated MV can selectively infect and kill a wide variety of cancer cells *in vitro* and *in vivo*. With the development of molecular cloning, scientists have successfully rescued cDNA of vaccine-attenuated MV and increased its oncolytic efficiency with molecular engineering techniques. Phase I clinical trials of virotherapy for ovarian cancer and multiple myeloma with vaccine-attenuated MV are underway. The preliminary results indicate the promising antitumor potential of vaccine-attenuated MV.

[Key words] Measles vaccine/immunology; Measles virus/immunology; Antineoplastic agents; Neoplasms/therapy; Review

收稿日期:2015-01-27 接受日期:2015-06-08

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2012CB944903)

第一作者:周 朵(1988-),女,硕士研究生,主要从事儿童保健及麻疹病毒抗肿瘤作用的研究;E-mail: 21118234@zju.edu.cn; http://orcid.org/0000-0002-6545-5351

通讯作者:赵正言(1953-),男,硕士,主任医师,博士生导师,主要从事儿童保健的基础和临床研究;E-mail: zhaozy@zju.edu.cn; http://orcid.org/0000-0001-8626-2578

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2015,44(4):458-464.]

尽管近些年肿瘤治疗领域取得了重大的成果,但是许多恶性肿瘤仍然难以治愈,威胁着人类健康,因此研究治疗肿瘤新方法变得尤为重要。溶瘤病毒治疗肿瘤是一种新型抗肿瘤的方法<sup>[1]</sup>。现在研究表明腺病毒、单纯疱疹病毒、麻疹病毒、新城疫病毒、痘苗病毒等能够靶向感染肿瘤细胞并在肿瘤组织中复制,能够不断扩增,通过特异的独立的凋亡机制将感染病毒的肿瘤细胞杀死,肿瘤细胞溶解后释放出的病毒可以继续感染邻近的肿瘤细胞<sup>[2]</sup>。我们把此类能够靶向感染肿瘤细胞并能导致肿瘤细胞死亡的病毒称为溶瘤病毒。

用于治疗肿瘤理想的病毒应该具有以下几个特点:①能通过直接对肿瘤细胞的溶解作用进行有效杀伤;②能够靶向感染肿瘤细胞,并能够特异地在肿瘤细胞内复制;③病毒感染肿瘤细胞后能够增强机体对肿瘤细胞的自身免疫反应;④必须是安全的,仅能引起温和的反应或不会引起人类发生疾病;⑤病毒的基因组稳定,经过改造后的病毒不会在环境中与其他微生物进行重组<sup>[3]</sup>。

目前为止,理想的病毒还未发现,然而全世界范围内上亿人次的麻疹病毒疫苗安全接种记录证实麻疹病毒疫苗株安全性良好且基因组稳定。过去数十年已有多篇文献报道麻疹病毒疫苗株能够特异感染肿瘤细胞并造成肿瘤细胞溶解死亡,麻疹病毒疫苗株被证实有良好的杀伤肿瘤细胞能力,且治疗风险小,麻疹病毒疫苗株杀伤肿瘤细胞这一方法已快速向临床转化。麻疹病毒所属的副黏病毒属中的新城疫病毒、腮腺炎病毒作为潜在的溶瘤病毒已有几十年的研究历史,在这些背景下麻疹病毒疫苗株用于治疗肿瘤具有很广阔的前景<sup>[4-5]</sup>。本文阅读近年相关文献,总结麻疹病毒在治疗恶性肿瘤的临床前期及一期临床试验的相关进展。

## 1 麻疹病毒及其抗肿瘤的历史

### 1.1 麻疹病毒

麻疹病毒属于副黏病毒科麻疹病毒属。人类是麻疹病毒的储存宿主,麻疹病毒只能自然感染人和一些类人猿。麻疹病毒为单股不分节段的负链 RNA 病毒,基因组包含 16 000 个核苷酸。麻疹病毒有 6 个结构基因,编码 8 个蛋白,其中蛋白

V 和蛋白 C 是非结构蛋白,由 P 基因编码,另外 6 个结构蛋白为核蛋白(nucleoprotein, N)、磷酸蛋白(phosphoprotein, P)、膜蛋白(matrix protein, M)、血溶素也称融合蛋白(fusion protein, F)、血凝素蛋白(hemagglutinin, H)及依赖于 RNA 的 RNA 聚合酶(large protein, L)。麻疹病毒通过依附囊膜上的蛋白 H 和蛋白 F 进入宿主细胞。感染麻疹病毒的细胞表面可表达蛋白 H 和蛋白 F,随后蛋白 H 和蛋白 F 与邻近的细胞表面相应受体相互作用使细胞之间融合形成合胞体,导致细胞病变<sup>[6-7]</sup>。

### 1.2 麻疹病毒疫苗株的安全性

应用病毒治疗肿瘤时应考虑到两个安全问题:对患者的风险和对人群的风险。理想的治疗肿瘤的病毒应该选择性针对肿瘤组织且不损伤正常组织,将患者的风险降到最低;在人群中应不具备传染性,将人群的感染风险降低。麻疹病毒疫苗株很好地满足上述两个条件,在过去 40 多年里,麻疹病毒疫苗已经接种过数亿计儿童,安全性良好<sup>[4]</sup>。曾报道一例人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者在接种麻疹病毒疫苗 9 个月之后死于麻疹肺炎<sup>[8]</sup>。目前没有证据说明麻疹病毒疫苗株能在正常人群中传播并导致疾病<sup>[4]</sup>。

### 1.3 麻疹病毒治疗肿瘤的历史

20 世纪 70 年代,多篇文章报道一些患有血液恶性肿瘤的患者在感染麻疹病毒后肿瘤自发地缓解,其中包括伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、白血病<sup>[9-11]</sup>。这一发现燃起了科学家战胜癌症的希望,但麻疹病毒株治疗产生的副作用以及收集高纯度的麻疹病毒技术欠缺使得麻疹病毒溶瘤研究进展缓慢<sup>[12]</sup>。近些年,随着分子生物技术的不断发展,病毒治疗肿瘤的研究再次引起人们的关注。利用逆转录系统已经成功拯救出麻疹病毒,这一成果对麻疹病毒溶瘤治疗发展有着重要意义<sup>[13]</sup>。研究发现,麻疹病毒疫苗株在体内外对多种肿瘤具有抑制作用,如淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、恶性胶质瘤、间皮瘤、黑色素瘤、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、肠癌、肝癌等<sup>[14-28]</sup>。

## 2 麻疹病毒疫苗株抗肿瘤作用的基础研究

### 2.1 发现麻疹病毒通过结合细胞表面的受体感

## 染肿瘤细胞

目前研究发现麻疹病毒主要通过3种细胞的表面受体感染细胞,这3种受体分别是:膜辅蛋白(membrane cofactor protein, MCP/CD46)、淋巴细胞信号激活因子(signaling lymphocyte activation molecule, SLAM/CD150)、脊髓灰质炎病毒样受体-4(poliovirus receptor-like protein 4, PVRL-4/Nectin-4)<sup>[29-31]</sup>。CD46是补体激活调节蛋白家族的成员,起调控补体级联反应,CD46受体包含四个短的重序列(short consensus repeat, SCR),是一个含丝氨酸/苏氨酸/脯氨酸的结构域及意义不明确的位置序列,麻疹病毒主要通过H蛋白与CD46受体的SCR I、II结构域结合。CD46受体在人体所有有核细胞中均有表达,主要为麻疹病毒疫苗株受体,许多肿瘤细胞表面的CD46表达量很高。研究表明若CD46表达量高于一个阈值,麻疹病毒疫苗株杀伤和形成合胞体的效果显著增强,而正常组织因CD46表达量低而免受病毒的杀伤<sup>[30, 32]</sup>。SLAM是免疫球蛋白超家族的一员,在淋巴细胞活化中起着调控作用。SLAM受体含有一个可变的V结构域和一个不变的C2结构域,人SLAM受体V结构域对于麻疹病毒H蛋白与受体的结合十分重要,其中SLAM受体上的60、61、63这3个氨基酸残基起着决定性的作用。SLAM受体则主要表达在活化的B淋巴细胞、T淋巴细胞、树突状细胞、单核细胞表面,能够与所有麻疹病毒株结合。感染麻疹病毒的树突状细胞和巨噬细胞迁移到淋巴结,在淋巴结内病毒进一步感染激活的T淋巴细胞和B淋巴细胞。这些淋巴细胞将病毒传播到整个淋巴系统,最终感染的细胞和病毒散布在呼吸道分泌物、尿液和排泄物中<sup>[29, 33-34]</sup>。Nectin-4属于免疫球蛋白超家族,该家族包含Nectin-1、Nectin-2、Nectin-3和Nectin-4,Nectin-4在细胞与细胞之间的黏附上起着重要的作用。Nectin-4受体含有可变的V结构域和两个不变的C2结构域,和SLAM受体一样,麻疹病毒H蛋白也通过V结构域与Nectin-4受体结合。Nectin-4受体主要在上皮细胞表达,人的呼吸道、肺、前列腺和胃等组织都高表达此受体。最新研究发现Nectin-4是麻疹病毒感染细胞的一种新型受体<sup>[35-36]</sup>。野生型麻疹病毒株可以通过结合SLAM受体和Nectin-4两个受体从而感染细胞,麻疹病毒疫苗株则与上述三个受体均能够

结合。麻疹病毒疫苗株H蛋白与Nectin-4受体结合最紧密,其次是SLAM受体,最后是CD46受体。但麻疹病毒疫苗埃德蒙斯顿株H蛋白与CD46受体的结合能力是其与SLAM受体结合能力的20倍。所以麻疹病毒疫苗埃德蒙斯顿株主要通过CD46受体与细胞结合<sup>[37]</sup>。

## 2.2 改造麻疹病毒疫苗株使其能表达特异性标志物以利于体外监测病毒

如何方便地、无创地监测麻疹病毒在体内的繁殖、传播以及肿瘤的消除是应用麻疹病毒疫苗株治疗肿瘤的一大难题。因此研究人员将麻疹病毒疫苗株的基因重新改造,使重新改造的麻疹病毒疫苗株能够表达特异性标志物。通过检测体内特异性标志物来推测麻疹病毒在体内的复制、传播以及肿瘤消除的信息。理想的特异性标志物应不具有免疫原性、生物性能且半衰期稳定,在临床上易检测且灵敏度高。人癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)符合上述条件,故研究人员改造出了能表达人CEA的麻疹病毒(measles virus-CEA, MV-CEA)。MV-CEA感染的肿瘤细胞表达CEA,在小鼠肿瘤模型上通过检测CEA而得知麻疹病毒的复制情况<sup>[38]</sup>。目前研究显示,MV-CEA在卵巢癌动物模型中抗肿瘤作用明显,临床一期试验表明在复发的卵巢癌患者中MV-CEA能抑制肿瘤生长,剂量越大抑制作用越明显<sup>[39]</sup>。

通过MV-CEA能够监测到体内病毒的复制量,但是不能定位病毒在体内的分布情况。因此,为了解决这一难题,研究人员又改造出了一种能表达碘化钠转运体的麻疹病毒(measles virus-sodium iodide symporter, MV-NIS)<sup>[40]</sup>。NIS是甲状腺滤泡细胞膜离子通道,可以将细胞外的碘转运到细胞内<sup>[41-42]</sup>。感染了MV-NIS的细胞可以将血液中的碘离子转运进入细胞内,在体外可以通过单光子发射计算机断层成像术和正电子发射断层成像术对病毒进行监测<sup>[42]</sup>。在骨髓瘤、成神经管细胞瘤、子宫内膜癌、胶质瘤等动物模型中已经成功利用MV-NIS对肿瘤内病毒的繁殖、分布非侵入性地进行监测<sup>[43-46]</sup>。

## 2.3 改造麻疹病毒疫苗株使其表达野毒株P蛋白从而抑制宿主固有免疫

麻疹病毒野毒株能通过表达P蛋白抑制细胞固有免疫反应。麻疹病毒野毒株在P蛋白基

因处产生突变导致其毒力减弱,得到麻疹病毒疫苗株。而麻疹病毒疫苗株不能有效抑制固有免疫反应,不能躲避固有免疫产生的干扰素对麻疹病毒疫苗株的杀伤作用<sup>[47]</sup>。与麻疹病毒野毒株相比,麻疹病毒疫苗株能诱导机体产生更高浓度的干扰素。研究表明,麻疹病毒感染被干扰素处理后的肿瘤细胞,麻疹病毒在细胞内复制量明显减少<sup>[48]</sup>。基于上述现象,研究人员改造麻疹病毒疫苗株使其能表达野毒株 P 蛋白,形成一种重组麻疹病毒 MV-eGFP-Pwt (measles virus-enhanced green fluorescent protein-wild type P protein),这种重组病毒能降低干扰素敏感性和减少干扰素产生。不过野毒株 P 蛋白可能会使疫苗株病毒产生病原性,由于存在安全性问题,MV-eGFP-Pwt 到目前为止尚没有进行临床试验<sup>[48]</sup>。

#### 2.4 改造麻疹病毒疫苗株使其表达多种配体以增强病毒感染肿瘤能力

如前所述,麻疹病毒疫苗株能感染多种肿瘤细胞,很大一部分原因是一些肿瘤细胞能表达 CD46 和 Nectin-4。但在一些肿瘤细胞表面可能只表达少量 CD46,它们需要可替代的感染受体。因此研究人员通过改造麻疹病毒疫苗株使病毒表面表达多种配体,包括表皮生长因子受体,胰岛素样生长因子 1 受体,CD38、CD20 和单链 T 细胞受体等<sup>[49-52]</sup>。这些改造的麻疹病毒疫苗株可以通过重组的受体结合并进入细胞。但其治疗肿瘤效果仍需要进一步研究。研究者希望它们能更有效地通过血流在肿瘤腔内定位,抑制肿瘤生长。

### 3 麻疹病毒疫苗株抗肿瘤作用的临床研究

#### 3.1 麻疹病毒疫苗埃德蒙斯顿株治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的临床一期试验

Heinzerling<sup>[53]</sup>等在 2005 年利用麻疹病毒疫苗埃德蒙斯顿株治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤。这种恶性肿瘤的特性是 T 细胞不断地在皮肤上积累,并诱导形成斑块、肿瘤。为使麻疹病毒不受体内存在的抗麻疹病毒抗体影响,在患者系统地接受  $\alpha$  干扰素注射之后,直接向瘤内注射麻疹病毒,结果显示肿瘤生长有所缓解。

#### 3.2 MV-CEA 和 MV-NIS 治疗卵巢癌的临床一期试验

MV-CEA 治疗能够监测到体内的病毒。因此美国梅奥临床研究所 Galanis 等<sup>[39]</sup>利用 MV-CEA

治疗卵巢癌,他们招募了紫杉醇化疗复发的卵巢癌患者进行一期临床试验。21 例患者每隔 4 周通过腹腔注射 MV-CEA,治疗 6 个疗程,每个疗程有 7 个不同的逐步上升的注射剂量 $[(10^3 \sim 10^9)$ 组织半数感染量 (50% tissue culture infectious dose, TCID50)]。结果未发现有剂量相关的不良反应,治疗可能诱导了免疫抑制,患者体内 CEA 抗体和抗麻疹抗体效价上升。治疗效果明显,21 例患者中有 14 例病情稳定,平均持续时间为 92.5 d。5 例患者出现糖类抗原 125 (CA-125) 明显下降。患者的中期生存率由原来的 6 个月延长到了 12 个月。此研究表明 MV-CEA 具有治疗卵巢癌的潜力。

与 MV-CEA 相比, MV-NIS 治疗不仅能够监测到体内病毒的复制量,还能定位病毒在体内的分布情况,依然是梅奥的 Galanis 等<sup>[54]</sup>在 2014 年继续利用 MV-NIS 治疗卵巢癌,并取得了良好的治疗效果。研究招募了 16 例紫杉醇和铂耐药的卵巢癌患者,每隔 4 周通过腹腔注射 MV-NIS,持续 6 个疗程, MV-NIS 的剂量为  $(10^8 \sim 10^9)$  TCID50,患者在  $10^9$  TCID50 高剂量注射时未发现剂量相关的不良反应。MV-NIS 治疗后患者的中期生存率达到了 26.5 个月。免疫学检测还发现机体在 MV-NIS 刺激后,效应 T 细胞识别肿瘤抗原胰岛素样生长因子结合蛋白 2 和叶酸受体  $\alpha$  的能力增强。这提示 MV-NIS 激发了机体的细胞免疫从而介导 MV-NIS 的抗肿瘤作用。

#### 3.3 MV-NIS 治疗多发性骨髓瘤的临床一期试验

美国梅奥临床研究所 2014 年还进行了一项 MV-NIS 治疗多发性骨髓瘤的临床试验。MV-NIS 能选择性破坏骨髓瘤浆细胞,在体外通过 NIS 的表达对病毒进行监测。他们招募两名麻疹血清反应阴性且复发药物耐受的多发性骨髓瘤患者,静脉注射  $10^{11}$  TCID50 MV-NIS,在治疗之后两例患者均出现 M 蛋白下降和骨髓中浆细胞增多的现象消失,其中有 1 例患者达到了所有病灶持久完全缓解,治疗后 1 周内病毒所产生的不良反应消失。现计划将 MV-NIS 应用在麻疹血清反应阴性患者的二期临床试验<sup>[43]</sup>。

### 4 结 语

麻疹病毒能选择性感染和杀伤肿瘤,在治疗肿瘤领域具有广阔的前景。经过几十年麻疹病毒

减毒疫苗接种,证实麻疹病毒疫苗株安全性高。随着生物技术的发展,成功拯救和改造了麻疹病毒疫苗株,恶性肿瘤的治疗出现了新的前景。MV-CEA、MV-NIS 能非侵入性监测麻疹病毒复制及传播,MV-eGFP-Pwt 能抑制宿主固有免疫,对麻疹病毒疫苗株成功地改造增强了其抗肿瘤的效果。MV-NIS 和 MV-CEA 在一期临床试验中证实能抑制肿瘤生长,延长患者中期存活率。目前该领域仍然有许多难题需要解决。由于人群可能已经接种或感染麻疹病毒,体内普遍存在抗麻疹病毒抗体,这些抗体会中和进入体内的麻疹病毒,降低麻疹抗肿瘤效果。小鼠静脉注射麻疹病毒能产生抗肿瘤效果,但在人体试验时进入体内的麻疹病毒不能充分传送到肿瘤病灶,病毒在肿瘤组织内浓度降低等,而人体内肿瘤病灶往往是肿瘤组织、正常细胞等混合存在,病毒在肿瘤组织扩散受到限制会降低抗肿瘤效果。因此,麻疹病毒抗肿瘤治疗真正走向临床还需要做更多的工作。

#### 参考文献

- [1] MSAOUEL P, OPYRCHAL M, DOMINGO MUSIBAY E, et al. Oncolytic measles virus strains as novel anticancer agents [J]. **Expert Opin Biol Ther**, 2013,13(4):483-502.
- [2] RUSSELL S J, PENG K W, BELL J C. Oncolytic virotherapy[J]. **Nat Biotechnol**, 2012,30(7):658-670.
- [3] FIELDING A K. Measles as a potential oncolytic virus [J]. **Rev Med Virol**, 2005, 15(2):135-142.
- [4] GRIFFIN D E, PAN C H. Measles: old vaccines, new vaccines[J]. **Curr Top Microbiol Immunol**, 2009, 330: 191-212.
- [5] LECH P J, RUSSELL S J. Use of attenuated paramyxoviruses for cancer therapy[J]. **Expert Rev Vaccines**, 2010,9(11):1275-1302.
- [6] NAVARATNARAJAH C K, OEZGUEN N, RUPP L, et al. The heads of the measles virus attachment protein move to transmit the fusion-triggering signal [J]. **Nat Struct Mol Biol**, 2011,18(2):128-134.
- [7] WILD T F, MALVOISIN E, BUCKLAND R. Measles virus both the haemagglutinin and fusion glycoproteins are required for fusion [J]. **J Gen virol**, 1991,72(pt 2):439-442.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection,1993[J]. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, 1996,45(28):603-606.
- [9] BLUMING A Z, ZIEGLER J L. Regression of Burkitt's lymphoma in association with measles infection[J]. **Lancet**, 1971,2(7715):105-106.
- [10] PASQUINUCCI G. Possible effect of measles on leukaemia[J]. **Lancet**, 1971,1(7690):136.
- [11] ZYGIERT Z. Hodgkin's disease: remissions after measles[J]. **Lancet**, 1971,1(7699):593.
- [12] MSAOUEL P, DISPENZIERI A, GALANIS E. Clinical testing of engineered oncolytic measles virus strains in the treatment of cancer: an overview[J]. **Curr Opin Mol Ther**, 2009,11(1):43-53.
- [13] NAKAMURA T, PENG K W, HARVEY M, et al. Rescue and propagation of fully retargeted oncolytic measles viruses[J]. **Nat Biotechnol**, 2005,23(2):209-214.
- [14] YAIW K C, MIEST T S, FRENZKE M, et al. CD20-targeted measles virus shows high oncolytic specificity in clinical samples from lymphoma patients independent of prior rituximab therapy [J]. **Gene Ther**, 2011,18(3):313-317.
- [15] M Parrula M C, FERNANDEZ S A, LANDES K, et al. Success of measles virotherapy in ATL depends on type I interferon secretion and responsiveness [J]. **Virus Res**, 2014,189:206-213.
- [16] THIRUKKUMARAN C M, MORRIS D G. Oncolytic virotherapy for multiple myeloma: past, present, and future[J]. **Bone Marrow Res**, 2011,2011:632-948.
- [17] ZEMP F J, CORREDOR J C, LUN X Q, et al. Oncolytic viruses as experimental treatments for malignant gliomas: using a scourge to treat a devil [J]. **Cytokine & Growth Factor Rev**, 2010,21(2-3):103-117.
- [18] LI H, PENG K W, DINGLI D, et al. Oncolytic measles viruses encoding interferon beta and the thyroidal sodium iodide symporter gene for mesothelioma virotherapy[J]. **Cancer Gene Ther**, 2010,17(8):550-558.
- [19] DONNELLY O G, ERRINGTON-MAIS F, STEELE L, et al. Measles virus causes immunogenic cell death in human melanoma[J]. **Gene Ther**, 2013, 20(1):7-15.
- [20] HARTKOPF A D, BOSSOW S, LAMPE J, et al. Enhanced killing of ovarian carcinoma using oncolytic measles vaccine virus armed with a yeast cytosine deaminase and uracil phosphoribosyltransferase [J]. **Gynecol Oncol**, 2013,130(2):362-368.
- [21] IANKOV I D, MSAOUEL P, ALLEN C, et al. Demonstration of anti-tumor activity of oncolytic measles virus strains in a malignant pleural effusion

- breast cancer model [J]. **Breast Cancer Res Treat**, 2010,122(3):745-754.
- [22] LIU Y P, STEELE M B, SUKSANPAISAN L, et al. Oncolytic measles and vesicular stomatitis virotherapy for endometrial cancer[J]. **Gynecol Oncol**, 2014, 132(1): 194-202.
- [23] SUGIYAMA T, YONEDA M, KURAIISHI T, et al. Measles virus selectively blind to signaling lymphocyte activation molecule as a novel oncolytic virus for breast cancer treatment[J]. **Gene Ther**, 2013,20(3):338-347.
- [24] LIU C S, HASEGAWA K, RUSSELL S J, et al. Prostate-specific membrane antigen retargeted measles virotherapy for the treatment of prostate cancer[J]. **Prostate**, 2009,69(10):1128-1141.
- [25] BOSSOW S, GROSSARDT C, TEMME A, et al. Armed and targeted measles virus for chemovirotherapy of pancreatic cancer [J]. **Cancer Gene Ther**, 2011,18(8):598-608.
- [26] XIA M, MENG G, JIANG A, et al. Mitophagy switches cell death from apoptosis to necrosis in NSCLC cells treated with oncolytic measles virus[J]. **Oncotarget**, 2014,5(11):3907-3918.
- [27] BOISGERAULT N, GUILLERME J B, POULIQUEN D, et al. Natural oncolytic activity of live-attenuated measles virus against human lung and colorectal adenocarcinomas[J]. **Biomed Res Int**, 2013,2013: 387362.
- [28] ONG H T, FEDERSPIEL M J, GUO C M, et al. Systemically delivered measles virus-infected mesenchymal stem cells can evade host immunity to inhibit liver cancer growth[J]. **J Hepatol**, 2013,59(5):999-1006.
- [29] HSU E C, IORIO C, SARANGI F, et al. CDw150 (SLAM) is a receptor for a lymphotropic strain of measles virus and may account for the immunosuppressive properties of this virus [J]. **Virology**, 2001,279(1):151.
- [30] MANCHESTER M, NANICHE D, STEHLE T. CD46 as a measles receptor: form follows function [J]. **Virology**, 2000,274(1):5-10.
- [31] MUHLEBACH M D, MATEO M, SINN P L, et al. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus [J]. **Nature**, 2011,480(7378):530-533.
- [32] PENG K W, TENEYCK C J, GALANIS E, et al. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer using an engineered measles virus[J]. **Cancer Res**, 2002,62(12):4656-4662.
- [33] DELPEUT S, NOYCE R S, RICHARDSON C D. The tumor-associated marker, PVRL4 (nectin-4), is the epithelial receptor for morbilliviruses [J]. **Viruses**, 2014,6(6):2268-2286.
- [34] MASSE N, AINOUBE M, NEEL B, et al. Measles virus (MV) hemagglutinin: evidence that attachment sites for MV receptors SLAM and CD46 overlap on the globular head [J]. **J Virol**, 2004,78(17):9051-9063.
- [35] NOYCE R S, BONDRE D G, HA M N, et al. Tumor cell marker PVRL4 (nectin 4) is an epithelial cell receptor for measles virus [J]. **PLoS Pathog**, 2011,7(8):e1002240.
- [36] ZHANG X, LU G, QI J, et al. Structure of measles virus hemagglutinin bound to its epithelial receptor nectin-4[J]. **Nat Struct Mol Biol**, 2013,20(1): 67-72.
- [37] YANAGI Y, TAKEDA M, OHNO S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis [J]. **J Gen Virol**, 2006,87(pt 10):2767-2779.
- [38] PENG K W, FACTEAU S, WEGMAN T, et al. Non-invasive *in vivo* monitoring of trackable viruses expressing soluble marker peptides [J]. **Nat Med**, 2002,8(5): 527-531.
- [39] GALANIS E, HARTMANN L C, CLIBY W A, et al. Phase I trial of intraperitoneal administration of an oncolytic measles virus strain engineered to express carcinoembryonic antigen for recurrent ovarian cancer [J]. **Cancer Res**, 2010,70(3): 875-882.
- [40] DINGLI D, PENG K W, HARVEY M E, et al. Image-guided radiovirotherapy for multiple myeloma using a recombinant measles virus expressing the thyroidal sodium iodide symporter[J]. **Blood**, 2004, 103(5):1641-1646.
- [41] DADACHOVA E, CARRASCO N. The Na/I symporter(NIS): imaging and therapeutic applications [J]. **Semin Nucl Med**, 2004,34(1):23-31.
- [42] CARLSON S K, CLASSIC K L, HADAC E M, et al. *In vivo* quantitation of intratumoral radioisotope uptake using micro-single photon emission computed tomography/computed tomography[J]. **Mol Imaging Biol**, 2006,8(6):324-332.
- [43] RUSSELL S J, FEDERSPIEL M J, PENG K W, et al. Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy [J]. **Mayo Clin Proc**, 2014, 89(7):926-933.
- [44] HUTZEN B, PIERSON C R, RUSSELL S J, et al. Treatment of medulloblastoma using an oncolytic measles virus encoding the thyroidal sodium iodide symporter shows enhanced efficacy with radioiodine [J]. **BMC Cancer**, 2012,12: 508.

- [45] LIU Y P, STEELE M B, SUKSANPAISAN L, et al. Oncolytic measles and vesicular stomatitis virotherapy for endometrial cancer[J]. **Gynecol Oncol**, 2014, 132(1):194-202.
- [46] OPYRCHAL M, ALLEN C, IANKOV I, et al. Effective radiovirotherapy for malignant gliomas by using oncolytic measles virus strains encoding the sodium iodide symporter(MV-NIS)[J]. **Hum Gene Ther**, 2012, 23(4):419-427.
- [47] GOTOH B, KOMATSU T, TAKEUCHI K, et al. Paramyxovirus accessory proteins as interferon antagonists[J]. **Microbiol Immunol**, 2001, 45(12):787-800.
- [48] HARALAMBIEVA I, IANKOV I, HASEGAWA K, et al. Engineering oncolytic measles virus to circumvent the intracellular innate immune response[J]. **Mol Ther**, 2007, 15(3):588-597.
- [49] SCHNEIDER U, BULLOUGH F, VONGPUNSAWAD S, et al. Recombinant measles viruses efficiently entering cells through targeted receptors[J]. **J Virol**, 2000, 74(21):9928-9936.
- [50] PENG K W, DONOVAN K A, SCHNEIDER U, et al. Oncolytic measles viruses displaying a single-chain antibody against CD38, a myeloma cell marker[J]. **Blood**, 2003, 101(7):2557-2562.
- [51] KNEISSL S, ZHOU Q, SCHWENKERT M, et al. CD19 and CD20 targeted vectors induce minimal activation of resting B lymphocytes[J]. **PLoS One**, 2013, 8(11):e79047.
- [52] PENG K W, HOLLER P D, ORR B A, et al. Targeting virus entry and membrane fusion through specific peptide/MHC complexes using a high-affinity T-cell receptor[J]. **Gene Ther**, 2004, 11(15):1234-1239.
- [53] HEINZERLING L, KUNZI V, OBERHOLZER P A, et al. Oncolytic measles virus in cutaneous T-cell lymphomas mounts antitumor immune responses *in vivo* and targets interferon-resistant tumor cells[J]. **Blood**, 2005, 106(7):2287-2294.
- [54] GALANIS E, ATHERTON P J, MAURER M J, et al. Oncolytic measles virus expressing the sodium iodide symporter to treat drug-resistant ovarian cancer[J]. **Cancer Res**, 2015, 75(1):22-30.

[本文编辑 沈敏 陈韶华]

— 读者 · 作者 · 编者 —

## 2015 年本刊常用专业词汇缩写

世界卫生组织 World Health Organization, WHO  
 加强监护病房 intensive care unit, ICU  
 磁共振成像 magnetic resonance imaging, MRI  
 X 线计算机断层扫描术 X-ray computed tomography, CT  
 丙氨酸氨基转移酶 alanine aminotransferase, ALT  
 天冬氨酸氨基转移酶 aspartate aminotransferase, AST  
 自然杀伤细胞 natural killer cell, NK 细胞  
 巨细胞病毒 cytomegalovirus, CMV  
 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus, HIV  
 甲型肝炎病毒 hepatitis A virus, HAV  
 乙型肝炎病毒 hepatitis B virus, HBV  
 丙型肝炎病毒 hepatitis C virus, HCV  
 苏木精(素)—伊红染色 hematoxylin-eosin staining, HE 染色

聚合酶链反应 polymerase chain reaction, PCR  
 逆转录聚合酶链反应 reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR  
 酶联免疫吸附测定 enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA  
 胎牛血清 fetal bovine serum, FBS  
 磷酸盐缓冲液 phosphate buffer solution, PBS  
 肿瘤坏死因子 tumor necrosis factor, TNF  
 白细胞介素 interleukin, IL  
 四甲基偶氮唑盐 3-(4, 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide, MTT  
 十二烷基硫酸钠—聚丙烯酰胺凝胶电泳 sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gelelectrophoresis, SDS-PAGE