

【文献综述】

方健文 袁晴 邵毅

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是一种常在婴幼儿时期

发生的罕见原发性眼内恶性肿瘤。RB 一直都是作为肿瘤领域的基石,包括了肿瘤诊断、分类和治疗等许多方面^[5]。目前针对 RB 的治疗主要是以保存眼球和尽可能降低对视力的损伤为目标,例如动脉和静脉内的化学治疗等靶向化学治疗已经显示出令人满意的效果^[6]。

许多药物难以进入眼内发挥药效,如何应对入侵玻璃体和视网膜下液的肿瘤细胞仍是一个具有挑战性的问题。体外试验在新药的临床前筛选中发挥重要作用,但是仍存在许多局限性。例如,体外试验缺少肿瘤细胞受到与人体内环境和基质的相互作用的影响因素,而动物模型则能够提供模拟人体内微环境的条件,因此动物模型是肿瘤领域临床前试验十分重要的一个环节。另外,肿瘤动物模型还有助于了解一些肿瘤的发生过程和治疗方案的评估^[7]。

Aerts 等^[8]从 14 例 RB 患者摘除的眼球中获得了肿瘤组织,直接皮下植入裸鼠的肩胛区域,最终获得了 3 种异种移植模型,并通过对这些模型的组织学和基因组方面的评估,证实了异种移植模型保留了 RB 的基因组特征。卡铂和依托泊苷被用来验证这些模型能否用来进行药物试验,模型对药物的敏感性显示出临床 RB 的许多特征。但是,由于该模型的建立并非是在眼内而是在裸鼠的肩胛区域,实验结果与临床应用仅存在部分相关性。

Assayag 等^[9]利用已经建立好的 RB 的 PDX 模型进一步证实了卡铂和贝伐单抗联合治疗 RB 的重要性,为这种组合在临床治疗 RB 的应用中提供了有力的理论基础。这项研究结果为临床前研究和临床研究开辟了一大片领域,旨在对儿童 RB 的治疗中取得突破进展。

Cassoux 等^[7]将先前由 Aerts 等^[8]描述的异种移植模型上的皮下肿瘤细胞注射到免疫缺陷小鼠的视网膜下间隙中,开发了 RB 的原位小鼠模型。并通过光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)显示出视网膜肿瘤的发展。该模型的局限性主要是移植模型是异位肿瘤移植细胞,而不是直接取自患者的肿瘤细胞。Lemaitre 等^[10]通过同样的方法获得了原位 RB 小鼠模型,发现在重度联合免疫缺陷(severe combined immune deficiency, SCID)小鼠中获得了最好的肿瘤移植率,而在免疫感受态小鼠中未获得肿瘤的生长。

迄今为止,还没有能够表现出所有人类 RB 特征的理想异种移植模型出现。将肿瘤移植模型植入视网膜下为治疗 RB 药物的筛选提供了有效的模型。

2 葡萄膜黑色素瘤小鼠 PDX 模型

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤。多达 50% 的原发性 UM 患者最终会发生转移,目前对转移性 UM 仍缺乏有效的系统性治疗手段^[11]。在临床前研究中,常用

的 3 种主要类型癌症模型有:基因工程模型(genetically engineered model, GEM)、源自人肿瘤细胞系的异种移植模型以及 PDX 模型;现有的动物模型包括基因工程小鼠和免疫缺陷动物中的原位异种移植模型都不足以模拟人类疾病,UM 的 PDX 模型可以用来筛选药物、研究发病机制和新的治疗方案^[12]。Némati 等^[13]从 90 个摘除的 UM(73 个原发肿瘤,17 个转移肿瘤)中获得了肿瘤样本,移植到 SCID 小鼠的肩胛间脂肪垫中,最终获得了 25 个可移植的异种移植模型,即成功地建立了 UM 的异种移植模型。其中,16 个模型通过分子和基因分析,被证实了能够用于临床前药理学和生物学的评估。Laurent 等^[14]比较了这 16 个异种移植模型和对应的原发肿瘤的基因特征,证实 UM 异种移植模型准确地重现了人类原发 UM 的基因特征,并在体内表现出遗传稳定性,在多次传代中表现出高度的遗传保守性。说明这些模型可以用作临床前筛选治疗 UM 药物的工具。Némati 等^[15]通过将抗凋亡蛋白 Bcl-2/Bcl- 抑制剂 S44563 作用在 UM 的 PDX 模型上,证实了 Bcl-2/Bcl- 的靶向治疗是一种有望用于治疗 UM 的方法。

3 脉络膜黑色素瘤小鼠 PDX 模型

脉络膜黑色素瘤(choroidal melanoma, CM)是一种成年人较常见的眼内恶性肿瘤,但在亚洲是比较罕见的,有较高的转移倾向^[16]。尽管 CM 具有典型的临床特征,但是及早发现还是十分重要的。由于眼球摘除会导致转移,故在条件允许下保留眼球是保护 CM 患者视力的理想治疗方案。Lemaitre 等^[17]建立了 CM 的异种移植模型,并用达卡巴嗪和依维莫司治疗携带生长肿瘤的 SCID 小鼠。最终发现依维莫司在 CM 模型中导致了肿瘤停滞,而达卡巴嗪则没有抗肿瘤效果。

4 结膜黑色素瘤小鼠 PDX 模型

结膜黑色素瘤(melanoma of conjunctiva)是一种罕见但严重的原发结膜恶性肿瘤。结膜黑色素瘤占所有眼部恶性肿瘤的 2%,通常表现为色素结节或扁平结膜病变^[18]。多数可手术切除,但是放射治疗不一定改善手术预后。Lemaitre 等^[17]建立了结膜黑色素瘤的异种移植模型,并用达卡巴嗪和达拉非尼治疗携带生长肿瘤的 SCID 小鼠。最终发现经药物治疗的小鼠上的肿瘤体积与对照组相似。

5 展望

PDX 模型向癌症研究和药物临床试验提供了一个系统的平台,其作用正被逐渐地重视,更多的领域将受益于这些不断发展中的研究,其中也包括眼科肿瘤领域。当然,目前的 PDX 模型仍存在一些关键性问题待解决。随着进一步的发展,PDX 模型在临床肿瘤药物的开发和评估上会更有价值,在肿瘤生

物学研究方面会更准确具体。PDX 模型将会成为一个更完整、更有用的平台。

参考文献

- [1] HIDALGO M, AMANT F, BIANKIN A V, BUDINSKÁ E, BYRNE A T, CALDAS C, *et al.* Patient-derived xenograft models; an emerging platform for translational cancer research[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9):998-1013.
- [2] CASSIDY J W, CALDAS C, BRUNA A. Maintaining tumour heterogeneity in patient-derived tumour xenografts [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15):2963-2968.
- [3] SIA D, MOEINI A, LABGAA I, VILLANUEVA A. The future of patient-derived tumor xenografts in cancer treatment [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(14):1671-1683.
- [4] LI K J, HUANG H, GAO R. Research progress of patient-derived xenografts in precision cancer medicine [J]. *Chin J Comp Med*, 2017, 27(1):91-98.
李克娟, 黄昊, 高蓓. 人源肿瘤异种移植模型在精准肿瘤医学中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(1):91-98.
- [5] FABIAN I D, ONADIM Z, KARAA E, DUNCAN C, CHOWDHURY T, SCHEIMBERG I, *et al.* The management of retinoblastoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(12):1551-1560.
- [6] BHAVNA C, GAUTAM L, SUSHMITA P. Recent advances in management of retinoblastoma: A review[J]. *World J Ophthalmol*, 2015, 5(1):31-35.
- [7] CASSOUX N, THULEAU A, ASSAYAG F, AERTS I, DECAUDIN D. Establishment of an orthotopic xenograft mice model of retinoblastoma suitable for preclinical testing [J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2015, 1(3):200-206.
- [8] AERTS I, LEURAUD P, BLAIS J, POULIQUEN AL, MAILLARD P, HOUDAYER C, *et al.* In vivo efficacy of photodynamic therapy in three new xenograft models of human retinoblastoma[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2010, 7(4):275-283.
- [9] ASSAYAG F, NICOLAS A, VACHER S, DEHAINAULT C, BIECHE I, MESEURE D, *et al.* Combination of carboplatin and bevacizumab is an efficient therapeutic approach in retinoblastoma patient-derived xenografts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(11):4916-4926.
- [10] LEMAITRE S, POYER F, MARCO S, FRÉNEAUX P, DOZ F, AERTS I, *et al.* Looking for the most suitable orthotopic retinoblastoma mouse model in order to characterize the tumoral development[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(7):3055-3064.
- [11] SPAGNOLO F, CALTABIANO G, QUEIROLO P. Uveal melanoma[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2012, 38(5):549-553.
- [12] CARITA G, DECAUDIN D. Uveal melanoma patient-derived xenografts[J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2015, 1(3):161-169.
- [13] NÉMATI F, SASTRE-GARAU X, LAURENT C, COUTURIER J, MARIANI P, DESJARDINS L, *et al.* Establishment and characterization of a panel of human uveal melanoma xenografts derived from primary and/or metastatic tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(8):2352-2362.
- [14] LAURENT C, GENTIEU D, PIPERNO-NEUMANN S, NÉMATI F, NICOLAS A, TESSON B, *et al.* Patient-derived xenografts recapitulate molecular features of human uveal melanomas [J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(3):625-636.
- [15] NÉMATI F, MONTRION C D, LANG G, KRAUS-BERTHIER L, CARITA G, SASTRE-GARAU X, *et al.* Targeting Bcl-2/Bcl-XL induces antitumor activity in uveal melanoma patient-derived Xenografts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e80836.
- [16] PAL B P, GARGE S, KHETAN V. Choroidal melanoma; a short review with an Indian perspective[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2017, 10(3):135-144.
- [17] LEMAITRE S, NEMATI F, THULEAU A, LABIOD D, RODRIGUES M, PLATER L D, *et al.* Preclinical scheduling for metastatic ocular melanoma treatment by using a xenograft model approach[J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(s253):0.
- [18] VORA G K, DEMIRCI H, MARR B, MRUTHYUNJAYA P. Advances in the management of conjunctival melanoma[J]. *Sur Ophthalmol*, 2017, 62(1):26-42.