

关于肿瘤表面转铁蛋白受体的药物递送进展

胡雨凌, 刘煜*

中国药科大学, 生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2024年2月17日; 录用日期: 2024年3月18日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

随着对转铁蛋白受体研究的深入, 基于转铁蛋白受体的药物靶向策略得到了显著发展。由于转铁蛋白受体在多种细胞, 包括肿瘤细胞中的高表达, 因此被开发为抗肿瘤药物的潜在靶点。靶向肿瘤表面转铁蛋白受体进行肿瘤治疗的药物有多种开发方式, 本文介绍了转铁蛋白受体配体的开发, 以及以这些配体为基础进行肿瘤药物开发, 这些药物在各种治疗中显示出显著的疗效。虽然目前的开发还面临着一些挑战, 但进一步优化转铁蛋白受体靶向药物递送系统在实现更为精准和有效的肿瘤治疗中仍然十分重要。

关键词

转铁蛋白受体, 肿瘤, 靶向治疗, 药物递送

Progress in Drug Delivery via Transferrin Receptors on the Surface of Tumors

Yuling Hu, Yu Liu*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 17th, 2024; accepted: Mar. 18th, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

As research into transferrin receptors has deepened, drug targeting strategies based on transferrin receptors have seen significant development. Due to the high expression of transferrin receptors in various cells, including tumor cells, they have been developed as potential targets for anti-tumor drugs. There are various development methods for drugs that target tumor surface transferrin receptors for tumor treatment. This article introduces the development of transferrin receptor ligands, as well as tumor drug development based on these ligands, which have shown significant therapeutic effects in various treatments. Although the current development still faces

*通讯作者。

文章引用: 胡雨凌, 刘煜. 关于肿瘤表面转铁蛋白受体的药物递送进展[J]. 药物资讯, 2024, 13(2): 92-100.

DOI: 10.12677/pi.2024.132012

some challenges, further optimization of the transferrin receptor-targeting drug delivery system remains very important in achieving more precise and effective tumor treatment.

Keywords

Transferrin Receptor, Tumor, Targeted Therapy, Drug Delivery

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

铁作为一种必需辅助因子参与了细胞内的多种代谢过程[1], 在生理条件下, 三价的游离铁离子对细胞有毒性, 而转铁蛋白(transferrin, Tf)可以结合循环中的游离铁离子, 阻止其以毒性形式在全身传播。结合了铁离子的转铁蛋白对转铁蛋白受体的亲和力增高, 触发胞吞作用向细胞内转运铁[2]。转铁蛋白主要由肝细胞合成[3], 一些其他组织如支持细胞[4]、室管膜[5]、少突胶质细胞[6]、转移性黑色素瘤细胞系[7]和人类乳腺癌细胞系[8]也会表达一部分转铁蛋白。转铁蛋白受体又称 CD71, 是一种 II 型跨膜糖蛋白, 主要以同源二聚体的形式存在, 由两个二硫键连接, 分子量约为 180 kDa [9]。胞外结构域中部分位点的糖基化是受体充分发挥功能所必需的, 而胞内结构域中的 24 位丝氨酸磷酸化被证明对受体的内化或再循环不是必需的[10]。转铁蛋白受体普遍低表达于正常细胞, 而在增殖率高的细胞如成熟中的红细胞、基底表皮细胞、睾丸上皮细胞、活化的外周血单核细胞高水平表达[11]。在一些不增殖的细胞如脑毛细血管内皮细胞、内分泌腺、睾丸的曲精管、垂体细胞、乳腺腔膜、肝细胞、肝脏库普弗细胞和肾脏小管也有表达, 在多功能造血干细胞上不表达[12] [13]。与正常细胞相比, 癌细胞的快速生长增殖需要更多的铁离子, 这可以通过高表达转铁蛋白受体实现[14]。癌症细胞表达转铁蛋白受体相较正常细胞有所升高, 恶性乳腺上皮细胞比良性细胞高出 4~5 倍[15], 并且转铁蛋白受体高表达的原发性恶性肿瘤的复发率高于低表达的恶性肿瘤[16], 使得 TfR 成为癌症治疗中有吸引力的靶点。

目前针对癌症的治疗策略受到全身毒性、耐药和治疗效率低等多种因素影响, 使可以降低全身毒性、增强癌细胞对治疗药物的摄取、增加药物循环、提高特异性治疗效果的药物靶向递送策略越来越受到重视。

传统的化疗药物可以很好地清除肿瘤细胞, 但由于缺少靶向性, 会对正常细胞造成较大的非特异性损伤。转铁蛋白受体在恶性肿瘤细胞也比正常细胞表达高 100 倍[17], 一些转移性肿瘤、耐药性肿瘤等恶性肿瘤比良性病变的肿瘤表达量显著提高, 因此借助转铁蛋白受体的表达差异可以非常有效地进行靶向性癌症治疗。目前, 利用小分子药物靶向转铁蛋白受体的报道较少, 而生物药物的相关开发有着极大的进展[18], 利用转铁蛋白受体通路的特殊性, 可以避免因抗癌药物造成的肿瘤细胞递送通路损伤、肿瘤的表现遗传改变引起的耐药现象[19]。

2. 靶向转铁蛋白受体的配体开发

2.1. 以靶向转铁蛋白受体的短肽作为配体

Liang Han 等人将靶向转铁蛋白受体的短肽 HAIYPRH (T7)作为配体, 用于构建针对过表达转铁蛋白受体(TfR)的肿瘤药物靶向递送系统[20]。该系统使用了聚乙烯醇(PEG)修饰的聚酰胺树枝状大分子

(PAMAM)作为基础, 进一步装载了阿霉素(DOX), 形成了 PAMAM-PEG-T7/DOX 纳米粒子(NPs)。实验结果显示, 该纳米粒子能够在酸性环境下(pH 5.5)快速释放出近 100%的 DOX, 而在中性环境下(pH 7.4)则相对缓慢地释放出 55%的 DOX。进一步的研究证明这样的纳米颗粒在转铁蛋白存在时对转铁蛋白受体有更高的亲和力, 更多地聚集在肿瘤附近并内化入肿瘤细胞, 且在较低剂量下就有很好的抗肿瘤效果。另外 Muhammad Kashif Riaz 等人也利用 T7 肽表面功能化的脂质体作为载体来递送槲皮素(QR), 通过靶向肺癌细胞上过度表达的转铁蛋白受体, 从而提高药物在肿瘤组织中的浓度[21]。在体外实验中, 与非靶向的槲皮素脂质体相比, 含有更高浓度(2%)的 T7 肽的脂质体显示出明显增强的细胞毒性和更高的细胞吸收率。这些脂质体还在三维肿瘤球体模型中表现出更好的渗透能力。体内实验中, 通过肺部给药方式, T7 功能化脂质体主要在肺部积累, 并表现出长达 96 小时的持续释放行为。最重要的是, 使用这种新型递送系统治疗的肺癌小鼠模型显示出明显的肿瘤生长抑制和生存时间延长, 而且没有观察到系统性毒性。这种方法不仅提高了药物疗效, 还提供了一种通过肺部局部给药来减少全身毒性的可能途径。在 Suraj Dixit 等人的研究中, 研究者将靶向转铁蛋白受体的短肽与金纳米颗粒连接, 负载了光动力学前药 Pc4, 发现与非针对性的金纳米颗粒相比, 转铁蛋白肽 - 金纳米颗粒同样在具有高转铁蛋白受体表达的人类胶质瘤细胞系(LN229 和 U87)中表现出显著增加的细胞摄取, 并且不容易出现药物泄漏现象[22]。这是一个有潜力的研究领域, 但在生物相容性、靶向效率、药物释放机制、临床效果、成本效益和规模化生产等方面还需要进一步的研究和评估。

2.2. 以转铁蛋白作为配体

转铁蛋白是一种 78 kDa 的单体糖蛋白, 具有转运铁离子的功能, 各种生物过程都需要铁离子的参与[23]。转铁蛋白具有两个亚单位, 彼此通过二硫键连接, 每个亚单位可以结合一个铁离子, 因此一个转铁蛋白分子可以可逆地结合两个三价铁离子, 结合铁离子后的转铁蛋白, 相比脱铁转铁蛋白对转铁蛋白受体的亲和力大大增加。转铁蛋白受体通常形成二聚体, 因此可结合两个转铁蛋白分子, 形成转铁蛋白-转铁蛋白受体复合物, 转铁蛋白从而借助转铁蛋白受体的胞吞作用进入细胞, 转运铁离子。Guodong Liu 等人开发了一种以转铁蛋白(Tf)修饰的多柔比星载体的生物可降解纳米颗粒(Tf-NP-Dox)。转铁蛋白作为一种特异性靶向胶质瘤的分子, 被共轭到 NP 表面。并且在 C6 胶质瘤大鼠模型中能很好地克服血脑屏障的挑战, 将 Dox 运输到肿瘤中[24]。Tae Hyung Kim 等人将转铁蛋白与 TNF 相关的凋亡诱导配体通过 PEG 连接, 通过 Tf 的主动靶向验证了对黑色素瘤与结肠癌的疗效, 且具有较好的药代动力学特性和较高的肿瘤递送效率[25]。另外, 虽然这些研究大多将转铁蛋白作为靶向配体与药物进行偶联, 但是由于转铁蛋白偶联复合物会与转铁蛋白受体 1 和转铁蛋白受体 2 都能结合, 其中转铁蛋白受体 2 在肝脏中高度表达, 因此在某些情况下, 除了靶向恶性细胞外, 它们可能对肝脏细胞存在毒性, 而靶向转铁蛋白受体 1 的单克隆抗体可以大大避免这种风险, 更具有前景[26]。

2.3. 以抗转铁蛋白受体抗体作为配体

在开发靶向转铁蛋白受体 1 的治疗性药物中, 除了将靶向转铁蛋白受体的短肽和转铁蛋白作为配体, 目前研究更热门的是抗转铁蛋白受体 1 抗体, 因为抗体对转铁蛋白受体的亲和力更高。以抗转铁蛋白受体抗体作为配体开发药物时, 通常选用非拮抗型抗体, 非拮抗型抗体具有结合转铁蛋白受体 1 并发挥 TfR1 生理功能的作用, 但同时不会竞争性抑制转铁蛋白的摄取, 有较小的生理毒性[27]。一些植物毒素或细菌毒素可作为用于癌症治疗的免疫毒素与抗体结合。如将靶向转铁蛋白受体 1 的特异性 scFv 抗体片段与肽毒素如假单胞菌外毒素 PE40 的截短突变体基因融合表达产物, 对高表达转铁蛋白受体 1 的结肠癌细胞表现出细胞毒性[28]。另有将脂质体与抗转铁蛋白受体抗体结合制备为免疫脂质体, 将药物输送至肿瘤细胞

内发挥抗癌作用。如 Suzuki S, 等人将抗转铁蛋白受体抗体与负载药物的脂质体连接, 表现出了对人白血病细胞系 K562/ADM 的毒性[29]。另外也有 Xu L 等人将脂质体与 scFv 构型的抗转铁蛋白受体抗体连接, 向肿瘤细胞选择性递送 p53 肿瘤抑制基因, 在人乳腺癌转移模型中也取得了很好的效果并且与 docetaxel 联用时可以延长生存期, 提高疗效[30]。Sugyo A 等人将放射性同位素 ^{90}Y 与抗体结合开发了靶向转铁蛋白受体 1 的放射免疫疗法[31], 这种形式的抗体能使放射性同位素在过表达转铁蛋白受体 1 的胰腺肿瘤细胞中积累从而阻止肿瘤生长, 但不会在正常器官中积累。虽然目前关于靶向转铁蛋白受体的药物还没有得到 FDA 批准, 但已有一些治疗方案在临床推进, 如上文提到的由抗转铁蛋白受体 1scFv 型抗体与负载 p53 相关抑制基因的脂质体复合物[32], 在晚期实体瘤患者中进行基因递送, 目前已进行到 Ib 期临床试验, 得到了积极的试验结果。

3. 肿瘤靶向

转铁蛋白/抗转铁蛋白受体抗体已被作为靶向配体开发为不同的药物递送策略, 如将其直接与药物连接、与负载药物的脂质体连接、与负载药物的纳米颗粒连接等, 用来向脑部或外周递送药物如化疗药物、植物毒素、细菌毒素、DNA、寡核苷酸、siRNA 和酶等, 用于治疗一些脑部及外周的癌症或神经系统疾病。转铁蛋白受体 1 除在癌症细胞高表达外, 同时也是一个普遍表达的受体蛋白, 在许多脏器细胞、成熟红细胞、快速增殖的细胞表面都会表达[33]。因此在利用转铁蛋白受体 1 作为靶向位点开发药物时, 需要考虑复合体药物对这些正常细胞的作用, 最大限度降低不良反应。

3.1. 与药物直接偶联

通过将小分子治疗药物、核酸类治疗药物等与转铁蛋白/抗转铁蛋白受体抗体通过共价或非共价的直接连接可以提高治疗性药物的靶向性, 降低全身毒性, 增加细胞的循环时间和细胞摄取率。目前有许多关于这种连接方式的研究, 例如增加给药剂量会导致在心脏中积聚引起心脏毒性的抗癌药物阿霉素, 当与转铁蛋白/抗转铁蛋白受体抗体连接后, 能大大降低这种副作用。例如 Marzena Szwed 等人将转铁蛋白与阿霉素 Dox 通过戊二醛交联, 通过实验发现 DOX-TRF 对敏感和抗阿霉素的白血病细胞更具毒性, 并且对正常细胞的敏感性显著降低。DOX-TRF 细胞摄取、积累、分布、靶向效应、抗药性克服、细胞内路由、代谢过程、药物与载体的结合以及药物释放等方面都与自由 Dox 的抗增殖作用机制不同, 这些差异可能促使 DOX-TRF 具有更高的选择性、效力和安全性[34]。阿霉素具有插入 DNA、产生自由基、抑制拓扑异构酶 II 等作用, 而转铁蛋白偶联的阿霉素不是通过嵌入细胞核中的 DNA 发挥作用, 可能是由不同的机制介导的[35] [36]。蛋白与药物复合物没有转移到细胞核, 而是作用于质膜内的各种酶, 这表明阿霉素是在转铁蛋白的生理作用指导下发挥疗效的。

Leukeran 也是一种干扰 DNA 复制和 RNA 转录的药物, 用于治疗慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、晚期卵巢癌和乳腺癌癌症。有研究者在该药物中引入硫醚形成的马来酰亚胺基团, 使偶联物通过酸可裂解的接头与转铁蛋白结合[37], 对人类白血病和人类乳腺癌均表现出了毒性, 并且有较好的安全性。此外, 顺铂[38]、丝裂霉素 C [39]、柔红霉素[40]、Gemzar 均被通过化学方式与转铁蛋白偶联, 表现出了很好的细胞毒性作用, 也最大限度地减少了对正常组织细胞的毒性。例如亲水性药物甲氨蝶呤通过腺苷的连接, 通过 tfr 介导的胞吞作用, 每一个抗转铁蛋白受体抗体可以向大脑输送六分子甲氨蝶呤[41]。非共价结合极强但在组织中不稳定的亲和素/生物素方案也被开发用于不同药物的脑部递送。如将抗大鼠转铁蛋白受体单克隆抗体 OX26 与血管活性肠肽连接进行的脑部递送[42]; 也比如通过链霉亲和素/生物素将抗小鼠单克隆抗体 8D3 与 β -半乳糖苷酶连接, 从而向脑部递送大分子药物[43]。

抗体的效应功能, 如抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和补体依赖性细胞毒作用(CDC), 对

于抗体治疗至关重要。然而, 人类效应系统与小鼠抗体的常量区域互作有限, 降低了抗体的完全治疗潜力。这些问题已经通过嵌合、人源化和全人源抗体的开发得以克服。截至目前, 美国食品药品监督管理局已批准了 100 多种带有人源常量区域的单克隆和重组抗体, 用于癌症治疗, 这些抗体可以单独使用或与化疗药物联合使用, 为癌症治疗带来了新的希望[44] [45]。另外, 一项研究表明, 重组抗 TfR 抗体具有巨大的治疗潜力。有研究人员构建了两种嵌合抗体, 分别源自小鼠抗转铁蛋白 IgG2a 抗体 OX26 和小鼠抗人转铁蛋白 IgG1 抗体 128.1 的可变区域。这些嵌合抗体将它们的 CH3 区域与鸡卵白蛋白基因融合, 生成了抗体融合蛋白(anti-rTfRIgG3-Av 和 anti-hTfR IgG3-Av), 可作为通用载体, 将生物素化的治疗剂传递到恶性细胞中, 例如细菌或植物毒素、化疗药物等。鸡卵白蛋白基因被选择是因为相对于高免疫原性的细菌蛋白链凝集素, 鸡卵白蛋白基因的免疫原性较低。这些抗体融合蛋白不会阻止转铁蛋白与其受体的结合。人源 IgG3 被选择是因为它具有延长的铰链区, 有利于抗原结合、分离抗原结合位点和携带治疗物质。此外, 人源 IgG3 Fc 区域还能最大程度地增强抗体融合蛋白的效应功能, 因为它是 IgG 亚型中在补体激活方面最有效的, 与所有三种 Fc 受体结合[46]。这些抗体融合蛋白的生物活性已经得到证实。抗 rTfR IgG3-Av 能够通过受体介导的内吞作用高效传递生物素化的 FITC 和生物素化的 b-半乳糖苷酶到大鼠骨髓瘤细胞 Y3-Ag1.2.3 中。令人惊讶的是, 抗 rTfR IgG3-Av 单药治疗不仅抑制了 Y3-Ag1.2.3 和 C58 (NT) D.1G.OVAR.1 大鼠 T 细胞淋巴瘤细胞系的增殖, 还直接诱导了细胞凋亡。然而, 这种抑制增殖和诱导凋亡的现象未在两种非造血细胞系大鼠细胞株, 即膀胱癌 BC47 和神经胶质肉瘤 9L 中观察到。抗 hTfR IgG3-Av 融合蛋白还在人红细胞白血病细胞株 K562 中表现出剂量依赖性的抗增殖活性, 与该细胞株中的凋亡速率相关。另一方面, 非靶向的融合蛋白(anti-dansyl IgG3-Av)和母体抗-hTfR 128.1 抗体并未表现出任何细胞毒效应[47]。抗 rTfR IgG3-Av 被证明是二聚体, 这可能是由于 avidin 的四聚结构导致了两个抗 rTfR IgG3-Av 分子之间的相互作用。抗 rTfR IgG3 (未与 avidin 结合)也表现出与融合蛋白相当的抗生长活性, 这支持了抗 rTfR IgG3-Av 通过交联表面 TfR 来发挥其细胞毒活性的观点。然而, 细胞毒性也可能与其他因素有关, 比如带正电的 avidin 部分已知能够结合肝素[48], IgG3 的扩展铰链区, 或 Fc 区域与 Fc 受体的结合。效应功能包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和补体依赖性细胞毒作用(CDC), 也可能进一步增强融合蛋白在体内的抗肿瘤效果。值得注意的是, 抗-rTfR IgG3-Av 或抗-hTfR IgG3-Av 的内在细胞毒性效应可以通过与生物素化药剂的化学结合来增强。因此, 抗-hTfR IgG3-Av 融合蛋白因其具备内在的细胞毒性效应以及将治疗药剂传递到癌细胞的能力而具有双重功能[47], 这对于治疗造血系统恶性肿瘤等疾病具有重要意义。

3.2. 抗体的直接抑制作用

转铁蛋白受体(TfR)可以将其配体有效内化, 因此抗 TfR 抗体也可以通过直接阻断受体的自然功能, 导致癌细胞死亡。第一种特异性靶向转铁蛋白受体 1 的单克隆抗体是一种名为 B3/25 的小鼠 IgG1, 能通过拮抗转铁蛋白与转铁蛋白受体的结合来抑制肿瘤细胞生长。Ivan C. Moura, 等人探讨了抗转铁蛋白受体单克隆抗体 A24 对成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(ATL)的效果[49]。单克隆抗体 A24 能与转铁蛋白竞争性结合转铁蛋白受体, 导致细胞的铁吸收减少并且阻碍了转铁蛋白受体的再循环, 抑制了细胞增殖并诱导凋亡, 并且, 相比于同一研究团队开发的抗转铁蛋白受体单克隆抗体 42/6 [50], A24 不需要聚集就能诱导细胞凋亡, 能更有效地抑制 T 细胞系的增殖。当然, A24 也同样有潜力与其他化疗药物共同作用, 或与脂质体偶联以提高抗肿瘤能力。在体外试验中, A24 没有诱导非增殖正常 PBMC (外周血单个核细胞)的凋亡, 有一定的潜在安全性, 但由于 A24 会干扰转铁蛋白对转铁蛋白受体的结合, 其是否会影响其他正常组织细胞的铁吸收还需要考虑。Crépin R 等人开发了不同构型的通过拮抗转铁蛋白 - 转铁蛋白受体 1 的作用来治疗癌症的抗体, 通过噬菌体展示技术产生了具有人可变结构域的 scFvs, 可在体外和小鼠白血

病模型中阻断癌细胞增殖[51]。

研究发现, 抗转铁蛋白受体(TfR)抗体对人类造血细胞和细胞系通常更敏感, 尤其是 IgG 抗体和 IgM 抗体[52]。其中, IgG 抗体 B3/25 和 43/31 在抑制了慢性粒细胞白血病患者以及人类髓系白血病细胞系 KG-1 和 HL60 的生长方面表现尤为显著[53]。此外, IgA 抗体 42/6 被证明对多种肿瘤具有强烈的细胞毒作用, 包括激活的淋巴细胞、白血病细胞系和慢性髓系白血病患者 CFU-GM。42/6 不仅抑制了细胞的生长, 还导致了 TfR 表达下调[54]。这些发现为抗 TfR 抗体在癌症治疗中的潜在作用提供了重要线索, 临床试验结果显示, 42/6 不仅可以抑制多种不同类型的癌症生长, 还在一些患有血液系统癌症的患者中表现出潜在的治疗效果[55]。这些研究突显了抗 TfR 抗体作为癌症治疗的潜在策略, 为更深入的研究提供了基础。

3.3. 与负载活性化合物的载体偶联

目前靶向纳米药物的开发研究越来越多, 这种药物相比传统的药物而言有着许多的优势: 1) 有更高的靶向性, 通过在癌细胞中更多的积累来实现更高的疗效与更低的不良反应。2) 可以提高很多药物的药物动力学效应。3) 对一种或多种药物有更多的递送量。由于转铁蛋白受体在癌细胞中广泛的高表达, 用转铁蛋白受体相关配体修饰后的纳米颗粒有着更高的靶向性、更高的效率与更低的不良反应, 因此将转铁蛋白受体相关配体作为纳米颗粒的修饰是一个很好的选择, 既可以克服药物的溶解度问题, 又可以增加药物的靶向性。目前已有许多研究人员开发了将转铁蛋白作为配体修饰的纳米颗粒, 靶向治疗许多外周癌症疾病如: Shih-Jiuan Chiu 等人关注了通过转铁蛋白修饰的转铁蛋白受体(TfR)靶向脂质体将 Bcl-2 特异性反义寡脱氧核苷酸(G3139)有效地输送到 TfR 阳性的白血病细胞(K562 细胞)中, 以降低 Bcl-2 蛋白表达, 并增强药物对白血病细胞的化疗敏感性[56]。Joung-Pyo Nam 等人开发了一种转铁蛋白修饰的新型药物运载系统 TPOCFP 微囊, 这个药物载体用于封装紫杉醇有效地靶向癌细胞表面的 TfR, 并通过胞吞介导的内吞有效地介导进入细胞。主要用于治疗实体肿瘤, 如非小细胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌[57]。Yanyu Huang 等人将转铁蛋白与硒纳米粒子(SeNPs)结合, 发现相比不结合转铁蛋白的硒纳米粒子有着更高的癌细胞选择性和更强的细胞毒性可以诱导癌细胞的凋亡并涉及内源和外源途径。这项研究再一次展示了转铁蛋白修饰的药物递送载体的递送潜力, 如更高的细胞摄取与更强的靶向性[58]。这些研究充分揭示了转铁蛋白修饰纳米颗粒的开发前景, 也表明了其他转铁蛋白受体相关配体的开发前景, 如抗转铁蛋白受体抗体, 若筛选制备出效果优异的抗转铁蛋白受体基因工程抗体, 将其修饰纳米颗粒等载体也会获得较好的抗肿瘤效果, 同时不存在转铁蛋白对体内铁离子的干扰。

癌症是世界上主要的死亡原因之一, 尽管全世界都在努力寻找治疗的方法, 但是总有许多限制性。本文概述了一些关于转铁蛋白受体作为靶点开发药物的研究, 以上的这些研究表明, 基于转铁蛋白受体 1 的治疗方法, 无论是作为直接疗法还是作为药物递送使用, 都是针对过度表达转铁蛋白受体的不同类型癌症的非常有吸引力的治疗选择。

参考文献

- [1] Ponka, P. and Lok, C.N. (1999) The Transferrin Receptor: Role in Health and Disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **31**, 1111-1137. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(99\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(99)00070-9)
- [2] Young, S.P., Bomford, A. and Williams, R. (1984) The Effect of the Iron Saturation of Transferrin on Its Binding and Uptake by Rabbit Reticulocytes. *Biochemical Journal*, **219**, 505-510. <https://doi.org/10.1042/bj2190505>
- [3] Beutler, E., Gelbart, T., Lee, P., et al. (2000) Molecular Characterization of a Case of Atransferrinemia. *Blood*, **96**, 4071-4074. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.13.4071>
- [4] Lecureuil, C. (2004) Transgenic Mice as a Model to Study the Regulation of Human Transferrin Expression in Sertoli Cells. *Human Reproduction*, **19**, 1300-1307. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh297>

- [5] Tsutsumi, M., Skinner, M.K. and Sanders-Bush, E. (1989) Transferrin Gene Expression and Synthesis by Cultured Choroid Plexus Epithelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **264**, 9626-9631. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)60576-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)60576-9)
- [6] Bloch, B., Popovici, T., Levin, M.J., et al. (1985) Transferrin Gene Expression Visualized in Oligodendrocytes of the Rat Brain by Using in Situ Hybridization and Immunohistochemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **82**, 6706-6710. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.19.6706>
- [7] Gomme, P.T., McCann, K.B. and Bertolini, J. (2005) Transferrin: Structure, Function and Potential Therapeutic Actions. *Drug Discovery Today*, **10**, 267-273. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(04\)03333-1](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03333-1)
- [8] Inoue, T., Cavanaugh, P.G., Steck, P.A., et al. (1993) Differences in Transferrin Response and Numbers of Transferrin Receptors in Rat and Human Mammary Carcinoma Lines of Different Metastatic Potentials. *Journal of Cellular Physiology*, **156**, 212-217. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041560128>
- [9] Jing, S.Q. and Trowbridge, I.S. (1987) Identification of the Intermolecular Disulfide Bonds of the Human Transferrin Receptor and Its Lipid-Attachment Site. *The EMBO Journal*, **6**, 327-331. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1987.tb04758.x>
- [10] Daniels, T.R., Delgado, T., Rodriguez, J.A., et al. (2006) The Transferrin Receptor Part I: Biology and Targeting with Cytotoxic Antibodies for the Treatment of Cancer. *Clinical Immunology*, **121**, 144-158. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.06.010>
- [11] Trowbridge, I.S. (1988) Transferrin Receptor as a Potential Therapeutic Target. In: Waldmann, H., Ed., *Chemical Immunology and Allergy*, S. Karger AG, Basel, 121-146. <https://doi.org/10.1159/000416377>
- [12] Panaccio, M., Zalcborg, J.R., Thompson, C.H., et al. (1987) Heterogeneity of the Human Transferrin Receptor and Use of Anti-Transferrin Receptor Antibodies to Detect Tumours in vivo. *Immunology & Cell Biology*, **65**, 461-472. <https://doi.org/10.1038/icb.1987.55>
- [13] Gross, S., Helm, K., Gruntmeir, J.J., et al. (1997) Characterization and Phenotypic Analysis of Differentiating CD34⁺Human Bone Marrow Cells in Liquid Culture. *European Journal of Haematology*, **59**, 318-326. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1997.tb01693.x>
- [14] Mojarad-Jabali, S., Mahdinloo, S., Farshbaf, M., et al. (2022) Transferrin Receptor-Mediated Liposomal Drug Delivery: Recent Trends in Targeted Therapy of Cancer. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **19**, 685-705. <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2083106>
- [15] Walker, R.A. and Day, S.J. (1986) Transferrin Receptor Expression in Non-Malignant and Malignant Human Breast Tissue. *The Journal of Pathology*, **148**, 217-224. <https://doi.org/10.1002/path.1711480305>
- [16] Smith, N.W., Strutton, G.M., Walsh, M.D., et al. (1990) Transferrin Receptor Expression in Primary Superficial Human Bladder Tumours Identifies Patients Who Develop Recurrences. *British Journal of Urology*, **65**, 339-344. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1990.tb14752.x>
- [17] Yang, D.C., Wang, F., Elliott, R.L., et al. (2001) Expression of Transferrin Receptor and Ferritin H-Chain mRNA Are Associated with Clinical and Histopathological Prognostic Indicators in Breast Cancer. *Anticancer Research*, **21**, 541-549.
- [18] Wu, Y., Ma, Z., Mai, X., et al. (2022) Identification of a Novel Inhibitor of TfR1 from Designed and Synthesized Muriceidine Derivatives. *Antioxidants*, **11**, Article 834. <https://doi.org/10.3390/antiox11050834>
- [19] Tortorella, S. and Karagiannis, T.C. (2014) Transferrin Receptor-Mediated Endocytosis: A Useful Target for Cancer Therapy. *The Journal of Membrane Biology*, **247**, 291-307. <https://doi.org/10.1007/s00232-014-9637-0>
- [20] Han, L., Huang, R., Liu, S., et al. (2010) Peptide-Conjugated PAMAM for Targeted Doxorubicin Delivery to Transferrin Receptor Overexpressed Tumors. *Molecular Pharmaceutics*, **7**, 2156-2165. <https://doi.org/10.1021/mp100185f>
- [21] Riaz, M.K., Zhang, X., Wong, K.H., et al. (2019) Pulmonary Delivery of Transferrin Receptors Targeting Peptide Surface-Functionalized Liposomes Augments the Chemotherapeutic Effect of Quercetin in Lung Cancer Therapy. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 2879-2902. <https://doi.org/10.2147/IJN.S192219>
- [22] Dixit, S., Novak, T., Miller, K., et al. (2015) Transferrin Receptor-Targeted Theranostic Gold Nanoparticles for Photosensitizer Delivery in Brain Tumors. *Nanoscale*, **7**, 1782-1790. <https://doi.org/10.1039/C4NR04853A>
- [23] Brandsma, M.E., Jevnikar, A.M. and Ma, S. (2011) Recombinant Human Transferrin: Beyond Iron Binding and Transport. *Biotechnology Advances*, **29**, 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.11.007>
- [24] Liu, G., Mao, J., Jiang, Z., et al. (2013) Transferrin-Modified Doxorubicin-Loaded Biodegradable Nanoparticles Exhibit Enhanced Efficacy in Treating Brain Glioma-Bearing Rats. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **28**, 691-696. <https://doi.org/10.1089/cbr.2013.1480>
- [25] Kim, T.H., Jo, Y.G., Jiang, H.H., et al. (2012) PEG-Transferrin Conjugated Trail (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) for Therapeutic Tumor Targeting. *Journal of Controlled Release*, **162**, 422-428.

- <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.07.021>
- [26] Daniels, T.R., Bernabeu, E., Rodríguez, J.A., *et al.* (2012) The Transferrin Receptor and the Targeted Delivery of Therapeutic Agents against Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **1820**, 291-317. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.07.016>
- [27] Luria-Pérez, R., Helguera, G. and Rodríguez, J.A. (2016) Antibody-Mediated Targeting of the Transferrin Receptor in Cancer Cells. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, **73**, 372-379. <https://doi.org/10.1016/j.bmhix.2016.11.004>
- [28] Batra, J.K., Fitzgerald, D.J., Chaudhary, V.K., *et al.* (1991) Single-Chain Immunotoxins Directed at the Human Transferrin Receptor Containing Pseudomonas Exotoxin A or Diphtheria Toxin: Anti-TFR(Fv)-PE40 and DT388-Anti-TFR(Fv). *Molecular and Cellular Biology*, **11**, 2200-2205. <https://doi.org/10.1128/MCB.11.4.2200>
- [29] Suzuki, S., Inoue, K., Hongoh, A., *et al.* (1997) Modulation of Doxorubicin Resistance in a Doxorubicin-Resistant Human Leukaemia Cell by an Immunoliposome Targeting Transferring Receptor. *British Journal of Cancer*, **76**, 83-89. <https://doi.org/10.1038/bjc.1997.340>
- [30] Xu, L., Huang, C.-C., Huang, W., *et al.* (2002) Systemic Tumor-Targeted Gene Delivery by Anti-Transferrin Receptor ScFv-Immunoliposomes. *Molecular Cancer Therapeutics*, **1**, 337-346.
- [31] Sugyo, A., Tsuji, A.B., Sudo, H., *et al.* (2015) Evaluation of Efficacy of Radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-Labeled Fully Human Anti-Transferrin Receptor Monoclonal Antibody in Pancreatic Cancer Mouse Models. *PLOS ONE*, **10**, e0123761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123761>
- [32] Pirolo, K.F., Nemunaitis, J., Leung, P.K., *et al.* (2016) Safety and Efficacy in Advanced Solid Tumors of a Targeted Nanocomplex Carrying the p53 Gene Used in Combination with Docetaxel: A Phase 1b Study. *Molecular Therapy*, **24**, 1697-1706. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.135>
- [33] Kawabata, H. (2019) Transferrin and Transferrin Receptors Update. *Free Radical Biology and Medicine*, **133**, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.037>
- [34] Szwed, M., Matusiak, A., Laroche-Clary, A., *et al.* (2014) Transferrin as a Drug Carrier: Cytotoxicity, Cellular Uptake and Transport Kinetics of Doxorubicin Transferrin Conjugate in the Human Leukemia Cells. *Toxicology in Vitro*, **28**, 187-197. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.09.013>
- [35] Barabas, K., Sizensky, J.A. and Faulk, W.P. (1991) Evidence in Support of the Plasma Membrane as the Target for Transferrin-Adriamycin Conjugates in K562 Cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, **25**, 120-123. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1991.tb01078.x>
- [36] Barabas, K., Sizensky, J.A. and Faulk, W.P. (1992) Transferrin Conjugates of Adriamycin Are Cytotoxic without Intercalating Nuclear DNA. *Journal of Biological Chemistry*, **267**, 9437-9442. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)50442-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)50442-2)
- [37] Beyer, U., Roth, T., Schumacher, P., *et al.* (1998) Synthesis and *in vitro* Efficacy of Transferrin Conjugates of the Anticancer Drug Chlorambucil. *Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 2701-2708. <https://doi.org/10.1021/jm9704661>
- [38] Elliott, R.L., Stjernholm, R. and Elliott, M.C. (1988) Preliminary Evaluation of Platinum Transferrin (MPTC-63) as a Potential Nontoxic Treatment for Breast Cancer. *Cancer Detection and Prevention*, **12**, 469-480.
- [39] Tanaka, T., Shiramoto, S., Miyashita, M., *et al.* (2004) Tumor Targeting Based on the Effect of Enhanced Permeability and Retention (EPR) and the Mechanism of Receptor-Mediated Endocytosis (RME). *International Journal of Pharmaceutics*, **277**, 39-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.09.050>
- [40] Bejaoui, N., Page, M. and Noël, C. (1991) Cytotoxicity of Transferrin-Daunorubicin Conjugates on Small Cell Carcinoma of the Lung (SCCL) Cell Line NCI-H69. *Anticancer Research*, **11**, 2211-2213.
- [41] Friden, P.M., Walus, L.R., Musso, G.F., *et al.* (1991) Anti-Transferrin Receptor Antibody and Antibody-Drug Conjugates Cross the Blood-Brain Barrier. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **88**, 4771-4775. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.11.4771>
- [42] Wu, D. and Pardridge, W.M. (1996) Central Nervous System Pharmacologic Effect in Conscious Rats after Intravenous Injection of a Biotinylated Vasoactive Intestinal Peptide Analog Coupled to a Blood-Brain Barrier Drug Delivery System. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **279**, 77-83.
- [43] Zhang, Y. and Pardridge, W.M. (2005) Delivery of β -Galactosidase to Mouse Brain via the Blood-Brain Barrier Transferrin Receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **313**, 1075-1081. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.082974>
- [44] Penichet, M.L. and Morrison, S.L. (2004) Design and Engineering Human Forms of Monoclonal Antibodies. *Drug Development Research*, **61**, 121-136. <https://doi.org/10.1002/ddr.10347>
- [45] Adams, G.P. and Weiner, L.M. (2005) Monoclonal Antibody Therapy of Cancer. *Nature Biotechnology*, **23**, 1147-1157. <https://doi.org/10.1038/nbt1137>

- [46] Janeway, C., Travers, P., Walport, M., *et al.* (2001) Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. Garland Publishing, New York. <https://library.wur.nl/WebQuery/titel/1654235>
- [47] Ng, P.P., Dela Cruz, J.S., Sorour, D.N., *et al.* (2002) An Anti-Transferrin Receptor-Avidin Fusion Protein Exhibits both Strong Proapoptotic Activity and the Ability to Deliver Various Molecules into Cancer Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 10706-10711. <https://doi.org/10.1073/pnas.162362999>
- [48] Kett, W.C., Osmond, R.I.W., Moe, L., *et al.* (2003) Avidin Is a Heparin-Binding Protein. Affinity, Specificity and Structural Analysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **1620**, 225-234. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(02\)00539-1](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(02)00539-1)
- [49] Moura, I.C., Lepelletier, Y., Arnulf, B., *et al.* (2004) A Neutralizing Monoclonal Antibody (mAb A24) Directed against the Transferrin Receptor Induces Apoptosis of Tumor T Lymphocytes from ATL Patients. *Blood*, **103**, 1838-1845. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2440>
- [50] White, S., Taetle, R., Seligman, P.A., *et al.* (1990) Combinations of Anti-Transferrin Receptor Monoclonal Antibodies Inhibit Human Tumor Cell Growth *in vitro* and *in vivo*: Evidence for Synergistic Antiproliferative Effects. *Cancer Research*, **50**, 6295-6301.
- [51] Crépin, R., Goenaga, A.-L., Jullienne, B., *et al.* (2010) Development of Human Single-Chain Antibodies to the Transferrin Receptor that Effectively Antagonize the Growth of Leukemias and Lymphomas. *Cancer Research*, **70**, 5497-5506. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0938>
- [52] Taetle, R. and Honeysett, J.M. (1987) Effects of Monoclonal Anti-Transferrin Receptor Antibodies on *in vitro* Growth of Human Solid Tumor Cells. *Cancer Research*, **47**, 2040-2044.
- [53] Petrini, M., Pelosi-Testa, E., Sposi, N.M., *et al.* (1989) Constitutive Expression and Abnormal Glycosylation of Transferrin Receptor in Acute T-Cell Leukemia. *Cancer Research*, **49**, 6989-6996.
- [54] Taetle, R., Rhyner, K., Castagnola, J., *et al.* (1985) Role of Transferrin, Fe, and Transferrin Receptors in Myeloid Leukemia Cell Growth. Studies with an Antitransferrin Receptor Monoclonal Antibody. *Journal of Clinical Investigation*, **75**, 1061-1067. <https://doi.org/10.1172/JCI111768>
- [55] Brooks, D., Taylor, C., Dos Santos, B., *et al.* (1995) Phase Ia Trial of Murine Immunoglobulin a Antitransferrin Receptor Antibody 42/6. *Clinical Cancer Research*, **1**, 1259-1265.
- [56] Chiu, S.-J., Liu, S., Perrotti, D., *et al.* (2006) Efficient Delivery of a Bcl-2-Specific Antisense Oligodeoxyribonucleotide (G3139) via transferrin Receptor-Targeted Liposomes. *Journal of Controlled Release*, **112**, 199-207. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.02.011>
- [57] Nam, J.-P., Park, S.-C., Kim, T.-H., *et al.* (2013) Encapsulation of Paclitaxel into Lauric Acid-O-Carboxymethyl Chitosan-Transferrin Micelles for Hydrophobic Drug Delivery and Site-Specific Targeted Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **457**, 124-135. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.09.021>
- [58] Huang, Y., He, L., Liu, W., *et al.* (2013) Selective Cellular Uptake and Induction of Apoptosis of Cancer-Targeted Selenium Nanoparticles. *Biomaterials*, **34**, 7106-7116. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.04.067>