

肿瘤细胞靶向性白细胞介素 4(IL-4)融合蛋白的研究

张育坚¹ 胡小波¹ 李素霞² 田丽萍¹ 杨胜利¹ 龚毅^{1*}

¹(中国科学院上海生命科学研究院生物工程研究中心,中国科学院研究生院,上海 200233)

²(华东理工大学生物反应器国家重点实验室,上海 200237)

摘要 白细胞介素 4 受体(IL-4R)特异地存在于多种肿瘤细胞表面,这为某些肿瘤的治疗提供了一个靶向标记。在以前的研究中,人白细胞介素 4(hIL-4)与白喉毒素(DT)的融合蛋白(DT4H)被构建,且它对某些肿瘤细胞系的高毒性得到了证明。但是,由于毒素部分的强免疫原性,它可以诱导人体的免疫反应。该研究中我们构建了白细胞介素 4 与绿脓杆菌外毒素(PE)253~608 aa 的融合蛋白,并在其 N 端添加了 6×His 标记方便纯化,在其 C 端添加了 KDEL 提高毒性。为了改善与 IL-4R 的亲合力我们将 IL-4 进行了环式重组,构建的融合毒素, H404K, 经 DEAE Sepharose Fast Flow 及 Ni/NTA 纯化后,纯度达 90%。纯化后的 H404K 与 DT4H 相似,对 U251 高度敏感,对 MCF-7 及 HepG2 中度敏感,且我们首次证实该毒性不会被兔抗白喉毒素的多克隆抗体所抑制。这些研究表明, H404K 与 DT4H 可以以一种互为替代的方式用于某些恶性肿瘤的治疗。

关键词 融合毒素, 绿脓杆菌外毒素, 肿瘤治疗, 白细胞介素 4, 白细胞介素 4 受体

中图分类号 Q78 **文献标识码** A **文章编号** 1000-3061(2004)06-0862-06

收稿日期:2004-03-08, 修回日期:2004-05-28。

* 通讯作者。 Tel:86-21-54971069; Fax:86-21-64700244; E-mail: ygong@srb.ac.cn