

# 间充质干细胞在肿瘤靶向递药系统中的应用

赵月葵<sup>1</sup>, 唐珊珊<sup>2</sup>, 张艳峰<sup>2</sup>, 宗 莉<sup>1\*</sup>, 金 亮<sup>2\*\*</sup>

(中国药科大学<sup>1</sup>药剂学教研室; <sup>2</sup>生命科学与技术学院分子生物学教研室,南京 210009)

**摘要** 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是干细胞家族的重要成员,来源于发育早期的中胚层和外胚层,属于多能干细胞,由于其具有分化潜力大、增殖能力强、免疫原性低、肿瘤部位趋向性、取材方便、易于工业化制备等特征,有可能成为最具临床应用前景的多能干细胞。本文介绍间充质干细胞的基本特性以及其在肿瘤靶向递药系统中的研究进展、临床应用现状,为间充质干细胞在肿瘤靶向递药系统中的进一步研究提供依据。

**关键词** 间充质干细胞; 靶向递送系统; 抗肿瘤; 应用

**中图分类号** R944    **文献标志码** A    **文章编号** 1000-5048(2016)02-0134-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160202

**引用本文** 赵月葵,唐珊珊,张艳峰,等. 间充质干细胞在肿瘤靶向递药系统中的应用[J]. 中国药科大学学报,2016,47(2):134-139.  
**Cite this article as:** ZHAO Yuekui, TANG Shanshan, ZHANG Yanfeng, et al. Engineered mesenchymal stem cells as targeting therapeutic carriers in cancer therapy[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(2):134-139.

## Engineered mesenchymal stem cells as targeting therapeutic carriers in cancer therapy

ZHAO Yuekui<sup>1</sup>, TANG Shanshan<sup>2</sup>, ZHANG Yanfeng<sup>2</sup>, ZONG Li<sup>1\*</sup>, JIN Liang<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutics; <sup>2</sup>Laboratory of Molecular Biology, School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** Mesenchymal stem cells (MSCs) were derived from the early development stage of mesoderm and ectoderm and considered as one of the important members of stem cells family. Besides that, MSCs can be isolated easily and don't have a limitation of moral and ethical problems. Moreover, MSCs can be expanded *in vitro* which make it possible to use in industrial preparation. Moreover, MSCs possess low immunogenicity and has the ability to home to damaged tissues, tumors, and metastases. Therefore, MSCs possess a set of fairly unique properties which make them ideally suited for clinical applications. This review summarizes the main properties of MSCs and its new progress in drug delivery system in the field of cancer therapy as a basis of further utility of engineered MSCs in the design of targeting drug delivery system.

**Key words** mesenchymal stem cells; targeting drug delivery; antitumor; application

This work was supported by the National High-Tech R&D Program (863 Program) (No. 2015AA020314); Surface Project of the National Natural Science Foundation of China (No. 81570696, No. 31270985); and Science Fund for Distinguished Young Scholars of Jiangsu Province (No. BK20140029).

由于环境污染以及不良生活习惯等问题,全球肿瘤的发生率和病死率不断增长<sup>[1]</sup>,2015年,中国

大约有400万新增肿瘤病例,约300万患者死<sup>[2]</sup>,肿瘤的预防及治疗研究刻不容缓。其中最

有前景的领域之一便是抗肿瘤药物的靶向递送。近年来, 靶向递送系统受到广泛关注, 如脂质体<sup>[3]</sup>、磁性纳米粒<sup>[4]</sup>、胶束<sup>[5]</sup>、微泡<sup>[6]</sup>等靶向递送载体不断优化, 但仍然存在靶向性低、难以到达肿瘤深部、易被网状内皮系统清除等缺点<sup>[7]</sup>。而细胞载体由于其具有肿瘤趋向性, 可穿透多级生物膜屏障且具有血液中长循环等特性<sup>[8]</sup>, 逐渐成为研究热点, 如红细胞<sup>[9]</sup>、免疫细胞<sup>[10]</sup>、干细胞等。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是干细胞家族的重要成员, 属于多能干细胞, 具有来源广泛、易扩增、免疫原性低、肿瘤趋向等特点, 是一种极具应用潜力的细胞载体。

## 1 间充质干细胞(MSCs)

间充质干细胞 (MSCs) 最早在 1966 年由Fridenstein 等<sup>[11]</sup>从骨髓间质中分离提取, 并发现其可分化为成骨细胞, 由于其存在于间质中, 且具有多能干细胞特性, 因而被命名为间充质干细胞。2006 年, 国际细胞疗法协会干细胞委员会提出鉴定 MSCs 的 3 条基本标准<sup>[12]</sup>: (1) 标准培养条件下具有塑料贴壁特性; (2) 细胞表面表达 CD105、CD73、CD90, 不表达 CD45、CD34、CD14 或 CD11b、CD79 $\alpha$  或 CD19 和 HLA-DR; (3) 可在体外分化为成骨、脂肪、软骨细胞。

MSCs 来源广泛, 可从骨髓、脂肪、脐带等部位提取, 再利用 MSCs 的贴壁特性, 使其与非 MSCs 等进一步分离。MSCs 不但易扩增, 同时还具有以下优点: (1) 具有低免疫原性, 可产生免疫抑制作用<sup>[13]</sup>。研究表明, MSCs 低表达 MHC I, 不表达 MHC II, 不表达共刺激分子, 如 CD40, CD80, CD86, 具有低免疫原性。同时, MSCs 具有广泛的免疫调节功能, 对固有免疫及适应性免疫都有影响, 可抑制免疫细胞增殖、成熟。(2) 肿瘤及炎症组织趋向性, 对此, 研究者们提出了两种相关机制: 一是从肿瘤组织中释放的肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$ <sup>[14]</sup>、转化生长因子 TGF- $\beta$ <sup>[15]</sup>、单核细胞趋化蛋白 MCP-1<sup>[16]</sup>等诱导了 MSCs 向肿瘤组织的迁移; b1- 和 b2-整合素、L-选择素等黏附分子也在 MSC 向肿瘤的归巢中发挥重要作用。二是 MSCs 上表达的 CXCR4、CXCR6 等因子可与相关的配体相互作用, 介导 MSCs 向肿瘤组织、炎症部位的迁移, 其中研究较多的如 CXCR4-SDF-1 $\alpha$ , 被认为是 MSCs 迁移

中较为重要的一对受体配体相互作用。因此, 与肿瘤靶向的纳米载体系统相比, MSCs 的肿瘤归巢性涉及多种因素, 可产生更强的肿瘤靶向效率。(3) MSCs 无神经毒性或致瘤性<sup>[7]</sup>, 且可对 MSCs 进行基因重组, 使其表达治疗蛋白并分泌至肿瘤微环境中。正是由于 MSCs 的这些内在生物学特性, 使其可成为新一代肿瘤靶向治疗的递送载体。

## 2 MSCs 在肿瘤治疗中的应用

### 2.1 基于基因工程的蛋白药物递送

IL-2、IL-12 等细胞因子, 能够通过激活 T 细胞, 产生抗肿瘤免疫应答<sup>[17]</sup>, 为强效的抗癌因子。然而这些外源性的抗癌因子通常半衰期较短, 且难以到达肿瘤部位, 治疗时便需要反复注射, 因而产生较大不良反应, 临床使用受到极大限制。而 MSCs 具有肿瘤趋向性, 利用基因重组的方法将治疗基因直接转导进 MSCs 后产生各种细胞因子, 便可使 MSCs 成为杀伤肿瘤细胞的有效载体。目前常采用病毒载体或非病毒载体对 MSCs 进行基因重组, 令其成为高效的细胞因子载体对肿瘤进行治疗。

2.1.1 病毒载体转染 MSCs 目前常使用腺病毒<sup>[17]</sup>、逆转录病毒<sup>[18]</sup>、慢病毒<sup>[19]</sup>、杆状病毒<sup>[20]</sup>等病毒载体令 MSCs 产生白介素 IL-2<sup>[21]</sup>、IL-12<sup>[22]</sup>、干扰素 IFN- $\alpha$ <sup>[23]</sup>、IFN- $\beta$ <sup>[24]</sup>、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 TRAIL<sup>[25]</sup>等细胞因子。此外, Xin 等<sup>[26]</sup>利用腺病毒转染 MSCs, 表达免疫刺激趋化因子 CX3CL1 (Fractalkine), 用于治疗肺癌; Zhu 等<sup>[19]</sup>利用慢病毒转染 MSCs, 产生 NK4——肝细胞生长因子受体 (Met) 拮抗剂, 治疗胃癌; Zheng 等<sup>[27]</sup>利用胎盘 MSCs 表达内皮抑素 (Endostatin), 抑制新血管生成, 治疗卵巢癌。除了以上单一疗法外, Park 等<sup>[28]</sup>利用 IFN- $\beta$ -MSCs 与临床常用药替莫唑胺联合使用, 用于治疗恶性胶质瘤, 能够在一定程度上提高单因素疗法下 GL26 胶质瘤小鼠的存活率。而 Yan 等<sup>[29]</sup>将 MSCs 进行基因修饰后分泌 CD20 特异性单链 Fv 抗体-TRAIL 融合蛋白 (scFvCD20-TRAIL), 结合 scFvCD20 对非霍奇金淋巴瘤的特异性靶向, 实现递送系统的双靶向功能, 因此比单独递送 TRAIL-MSCs 治疗非霍奇金淋巴瘤更有效。

还有研究者利用病毒转染 MSCs 产生前药激

活酶。通过局部给予无活性前药,再给予基因改造后可表达激活酶的 MSCs,使药物被酶激活,这种方式下,只有 MSCs 聚集区域才会发生细胞杀伤作用,减小了全身毒性,成功案例有:单纯疱疹病毒胸昔激酶 TK-MSCs,与更昔洛韦联用治疗前列腺癌<sup>[30]</sup>;大肠杆菌胞嘧啶脱氨酶与氟胞嘧啶联用治疗结肠癌,细胞色素 P450 与环磷酰胺或异环磷酰胺联用治疗神经胶质瘤<sup>[31]</sup>。

虽然病毒载体可能存在毒性、免疫原性、致癌性等安全问题,但由于其转染 MSCs 的效率可达到 90%,可使 MSCs 持续稳定地分泌目标蛋白,且不影响 MSCs 的分化潜能、迁移效果,因此,各类病毒载体在转染 MSCs 的基础性研究中仍有着不可替代的作用。

**2.1.2 非病毒载体转染 MSCs** 相比于病毒载体,非病毒载体具有易合成、免疫原性低、安全性高等优点,也被用作 MSCs 转染当中。Hu 等<sup>[32]</sup>利用低相对分子质量阳离子聚合物 PEI 与  $\beta$ -环糊精交联,合成 PEI600-Cyd 载体,可显著降低 PEI 对 MSCs 的毒性,而转染效率未受到影响;Hu 等<sup>[33]</sup>合成了一种精胺-支链淀粉聚合物(SP),通过体外萤光素酶报告法测定转染效率,结果与 PEI 效率相当,高于 Lipo2000,且 MSCs 的体内外迁移未受到影响,可在 3 d 后迁移至 B16F10 肺转移肿瘤结节部位;之后该团队基于前药酶原理,再次利用 SP 转染 MSCs,得到单纯疱疹病毒胸昔激酶 HSV-TK-MSCs,用脂质体包裹前药更昔洛韦,粒径为(938  $\pm$  155) nm,从两方面控制了药物对肿瘤结节的靶向,将细胞凋亡指数提高了 20 倍<sup>[34]</sup>。

尽管非病毒载体在转染 MSCs,递送治疗基因中具有极大的应用前景,但目前对转染效率的研究仍局限于体外,与病毒载体相比转染效率较低<sup>[35]</sup>,且基因表达时间较短。为了解决这一问题,可考虑控制抗肿瘤基因药物在细胞内或肿瘤内的释放,调节基因表达的时间和程度。如除了阳离子聚合物载体外,Yin 等<sup>[36]</sup>开发了一种磁性核-壳纳米颗粒(MCNPs),由高磁锌铁氧化物( $ZnFe_2O_4$ )核芯和生物相容的介孔二氧化硅(mSi)外壳组成,构建以热休克蛋白 70(HSP70)作为启动子的 HSP-TRAIL 质粒,在体外用 MCNPs 将 HSP-TRAIL 质粒转入 MSCs,待 MSCs 迁移到目标肿瘤部位后,通过温和磁热疗(41℃)特异性激活 TRAIL,结果显示,体外

A2780 卵巢癌细胞存活率显著降低(40%),肿瘤大小降低 50%。

## 2.2 溶瘤病毒靶向递送

递送溶瘤病毒也是肿瘤治疗中一种常用的方法,但其翻译过程常受到宿主免疫应答影响,且靶向性较低,毒性较大,因此临床实验中溶瘤病毒使用较少。MSCs 可成为溶瘤病毒的有效载体,用于卵巢癌、人类肝细胞性肝癌的治疗。García-Castro 等<sup>[37]</sup>为了治疗 4 名患有转移性神经胶质瘤的儿童,将溶瘤病毒腺病毒 ICOVIR-5 转染入患者自体 MSCs 中,结果患者对药物显示很好的耐受性,且在治疗 3 年后,有一名患者病情得到完全好转,一定程度上可证明 MSCs 能递送溶瘤病毒腺病毒至肿瘤转移灶,产生抗肿瘤作用且毒性较低。

## 2.3 纳米药物靶向递送

目前的纳米药物肿瘤靶向系统主要分为两类:被动靶向系统和主动靶向系统。前者主要是利用肿瘤的高通透性和滞留(EPR)效应,而 EPR 效应并不是存在于所有肿瘤中的普遍现象,很有可能只局限于高灌注肿瘤,且在高度血管化的肿瘤中,也存在低灌注或低氧区域,这种情况下便很难利用 EPR 效应达到肿瘤靶向治疗的效果。主动靶向给药系统利用配体与肿瘤细胞上过表达的受体、表面抗原相结合,但由于递送系统首先是利用 EPR 效应被动地在肿瘤部位积累,随后才会连接到肿瘤细胞,因此这种主动靶向也同样具有被动靶向所存在的局限性。

MSCs 能够主动地趋向肿瘤部位,同时具有浸润性可到达肿瘤深部。因此利用 MSCs 的特性,通过细胞载药的形式可以实现紫杉醇等经典小分子抗肿瘤药物的主动靶向效果,提高治疗效率。但 MSCs 表面高表达 P-gp,会使游离小分子药物在短时间内便被泵出细胞外而影响治疗效果。

最近,以纳米粒为基础的 MSCs 递送系统受到极大关注,将纳米粒的控制释药等优点与 MSCs 的靶向性及浸润性相结合,增强细胞载体对药物的递送性能而提高治疗效率。常用的纳米粒包括聚合物胶束、介孔二氧化硅、树状大分子等。如 Sadhukha 等<sup>[38]</sup>利用 INVITE M (inulin-D-alfa-tocopherol succinate micelles) 构建了粒径只有 7 nm 的包载疏水性药物姜黄素的胶束,易穿过细胞膜,可在数分钟内达到 MSCs 的最大载药量。单独使

用姜黄素时, 易对 MSCs 产生毒性, 而引入 INVITE 后, 毒性减小。Tripodo 等<sup>[39]</sup>利用 PLGA 纳米粒, 通过细胞内吞作用, 将 PLGA 包封的紫杉醇内化至细胞中, 一部分内化的纳米粒能够从溶酶体中逃逸, 进入细胞质中, 纳米粒保留在细胞中, 作为药物储存库, 逐渐释放药物, 活体成像显示, 药物可在 1 h 内到达肺部并在肺中聚集。Roger 等<sup>[40]</sup>利用聚乙酸 PLA、脂质纳米囊包裹香豆素-6, 纳米粒进入 MSCs 中后, 并未影响 MSC 的存活率、迁移能力、以及成骨、成脂的分化能力。

基于前期工作, 研究者们还从提高药物的载药量等方面对细胞-纳米粒载体系统进行了优化, Li 等<sup>[41]</sup>将单克隆抗体 CD73/CD90 偶联至二氧化硅粒子表面, 使 MSCs 通过抗体识别纳米粒, 将其内吞或连结于细胞膜表面, 与单二氧化硅相比, 载药量得到极大提高。此外, 为了提高游离药物在瘤内的聚集, Zhang 等<sup>[42]</sup>合成了 RGD(整合素受体)修饰的 PEG 化树状大分子(PAMAM), 通过酸敏感键连接多柔比星( DOX ), 形成 MSCs-RGD-PPCD, ( RGD-PEG-PAMAM-cis-aconityl-DOX ), 能够在控制药物释放的同时, 利用整合素受体增强靶向性, 结果显示, 该系统在 C6 肿瘤球中的渗透深度可达到 62.17  $\mu\text{m}$ , 在体内和体外产生持久的抗胶质瘤效果。

## 2.4 分泌外泌体

外泌体(exosomes)是由细胞分泌产生的脂质膜泡, 含有蛋白和 RNA, 在细胞外信息交流中发挥重要作用<sup>[43]</sup>。这种天然分泌的膜泡载体, 能够抵御体内早期的转化和清除作用, 穿过质膜, 具有低毒性、体内耐受性, 有望替代脂质体, 成为新型药物载体<sup>[44]</sup>。

2013 年, 美国学者 Katakowski 等<sup>[45]</sup>将 miR-146b 转染入 MSCs 中, 再收集由其分泌的外泌体, 瘤内注射实验结果证明, 这些外泌体能够显著抑制大鼠胶质瘤的生长, 证明 MSCs 分泌的外泌体可用于 miRNA 的递送, 并发挥一定治疗作用。2014 年, 意大利学者 Pascucci 等<sup>[46]</sup>将紫杉醇(PTX)与 MSCs 共同孵育, 并通过透射电镜和扫描电镜观测外泌体的分泌, 超速离心收集外泌体, 利用 FTIR 证明 PTX 确实存在于外泌体中, 最终对 CFPAC-1 细胞产生较强的抑制增殖作用, 首次证明 MSCs 能够通过外泌体递送抗肿瘤药物, 这些结果都为

MSCs 在抗肿瘤药物靶向递送中的应用打开了一个新局面。

## 3 MSCs 的临床应用

由于间充质干细胞具有多向分化潜能, 可产生丰富的可溶性生长因子、细胞因子, 且具有支持造血功能, 过去十年中受到广泛关注, 用于治疗心血管疾病、1 型糖尿病等<sup>[47]</sup>。此外, MSCs 能够迁移至炎症部位, 通过与淋巴细胞间的相互作用等, 参与免疫调节及抗炎功能, 在加拿大、新西兰等国家, MSCs 产品( Prochymal<sup>®</sup> )已批准用于小儿移植植物抗宿主病(GVHD)治疗, 其他 MSCs 用于免疫类疾病的研究已有数百例进入临床实验阶段, 包括再生障碍性贫血、克罗恩病、风湿性关节炎以及多重硬化症等<sup>[48]</sup>。

尽管如此, MSCs 用于肿瘤的治疗研究仍处于临床前基础研究阶段, 仍需进行大量实验研究工作, 目前研究最多的肿瘤类别是多形性胶质瘤(GBM), GBM 是最常见的恶性胶质瘤形式, 目前的平均生存期仅为 6~18 个月, 这种肿瘤极具侵略性, 易扩散至正常的脑实质细胞, 且现有的药物不能够实现有效靶向, 因此 MSC 的主动靶向及寻找转移灶的作用便可得到充分发挥<sup>[49]</sup>。研究显示, MSCs 能穿过正常脑实质, 迁移至胶质瘤。在临床中可使用基因修饰的 MSC 作为手术后的佐剂, 清除残余肿瘤细胞以及迁移细胞。Bagó 等<sup>[50]</sup>利用纤维蛋白基质与 MSCs-TRAIL 混合给药, 未影响药物向 GBM 细胞的迁移, 且可将药物在术后空腔中的滞留量提高 3 倍, 在模拟临床的研究中, 将术后 GBM 肿瘤体积减小了 6 倍, 且复发时间也延长了 4 倍, 与对照组相比, 中位存活率从 15 d 提高至 36 d, 证明该方法有望成为 GBM 的辅助治疗手段, 抑制 GBM 的复发, 或用于其他致死类肿瘤的治疗。

## 4 总结与展望

MSCs 在临幊上用于治疗肿瘤仍需要突破许多技术壁垒并建立统一标准。(1)对于归巢的效率, 以及其与作用效果之间的关系缺少统一的标准, 研究者们应将给药细胞数量、给药方式、归巢效率和时间长短、产生的药效等与早期实验作对比, 最终得到较为统一的标准。(2)目前还无法判断主动趋向和被动亲和对归巢的影响。研究者们可建立

体外模型,模拟脉管系统,研究不同代细胞大小和变形效果的不同对归巢产生的影响;还需以前期研究为基础,深入研究各类细胞因子等在MSCs主动趋向性归巢中所发挥的作用。(3)目前体内的归巢现象大多通过活体成像判断,而该方法无法判断细胞是否已存在于组织中,有可能仍在血管中滞留,因此需要标准方法检测外周血中的MSCs,实现MSCs的实时检测。(4)MSCs具有分化潜能,进入体内后,表型是否发生变化也有待考察。虽然存在以上问题,但MSCs的应用潜力不可小觑,相信随着基础研究及应用技术的不断进步,定会推动MSCs在肿瘤靶向递药系统中的进一步应用。

### 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, **65**(2):87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, **66**(2):115-132.
- [3] Zhao Y, Ren W, Zhong T, et al. Tumor-specific pH-responsive peptide-modified pH-sensitive liposomes containing doxorubicin for enhancing glioma targeting and anti-tumor activity [J]. *J Control Release*, 2016, **222**:56-66.
- [4] Beduneau A, Ma Z, Grotapas CB, et al. Facilitated monocyte-macrophage uptake and tissue distribution of superparamagnetic iron-oxide nanoparticles [J]. *PLoS One*, 2009, **4**(2):1-12.
- [5] Son GM, Kim HY, Ryu JH, et al. Self-assembled polymeric micelles based on hyaluronic acid-g-poly(D,L-lactide-co-glycolide) copolymer for tumor targeting [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(9):16057-16068.
- [6] Huang WC, Chiang WH, Cheng YH, et al. Tumortropic monocyte-mediated delivery of echogenic polymer bubbles and therapeutic vesicles for chemotherapy of tumor hypoxia [J]. *Biomaterials*, 2015, **71**:71-83.
- [7] Hu YL, Fu YH, Tabata Y, et al. Mesenchymal stem cells: a promising targeted-delivery vehicle in cancer gene therapy [J]. *J Control Release*, 2010, **147**(2):154-162.
- [8] Elena V, Howard E. Cell-mediated drugs delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, **8**(4):415-433.
- [9] Anselmo AC, Gupta V, Zern BJ, et al. Delivering nanoparticles to lungs while avoiding liver and spleen through adsorption on red blood cells [J]. *ACS Nano*, 2013, **7**(12):11129-11137.
- [10] Muthana M, Giannoudis A, Scott SD, et al. Use of macrophages to target therapeutic adenovirus to human prostate tumors [J]. *Cancer Res*, 2011, **71**(5):1805-1815.
- [11] Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells [J]. *J Embryol Exp Morphol*, 1966, **16**(3):381-390.
- [12] Dominici M, Le BK, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2006, **8**(4):315-317.
- [13] Zhao S, Wehner R. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells and their therapeutic consequences for immune-mediated disorders [J]. *Stem Cells Dev*, 2010, **19**(5):607-614.
- [14] Egea V, Baumgarten L, Schichor C, et al. TNF-alpha respecifies human mesenchymal stem cells to a neural fate and promotes migration toward experimental glioma [J]. *Cell Death Differ*, 2011, **18**(5):853-863.
- [15] Shinohima N, Hossain A, Takezaki T, et al. TGF-beta mediates homing of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells to glioma stem cells [J]. *Cancer Res*, 2013, **73**(7):2333-2344.
- [16] Dwyer RM, Potter-Beirne SM, Harrington KA, et al. Monocyte chemotactic protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**(17):5020-5027.
- [17] Gao P, Ding Q, Wu Z, et al. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse xenograft model of renal cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2010, **290**(2):157-166.
- [18] Kucerova L, Altanerova V, Matuskova M, et al. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy [J]. *Cancer Res*, 2007, **67**(13):6304-6313.
- [19] Zhu Y, Cheng M, Yang Z, et al. Mesenchymal stem cell-based NK4 gene therapy in nude mice bearing gastric cancer xenografts [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, **8**:2449-2462.
- [20] Park JS, Suryaprakash S, Lao YH, et al. Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery [J]. *Methods*, 2015, **84**:3-16.
- [21] Nakamura K, Ito Y, Kawano Y, et al. Antitumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma model [J]. *Gene Ther*, 2004, **11**(14):1155-1164.
- [22] Seo SH, Kim KS, Park SH, et al. The effects of mesenchymal stem cells injected via different routes on modified IL-12-mediated antitumor activity [J]. *Gene Ther*, 2011, **18**(5):488-495.
- [23] Darinka GA, Tatjana K, Lia R, et al. Perspectives in engineered mesenchymal stem/stromal cells based anticancer drug delivery systems [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2016, **11**(1):1-13.
- [24] Ling X, Marini F, Konopleva M. Mesenchymal stem cells overexpressing IFN-beta inhibit breast cancer growth and metastases through Stat3 signaling in a syngeneic tumor model [J]. *Cancer Microenviron*, 2010, **3**(1):83-95.
- [25] Loebinger MR, Eddaoudi A, Davies D, et al. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, **69**(10):4134-4142.
- [26] Xin H, Kanehira M, Mizuguchi H, et al. Targeted delivery of

- CX3CL1 to multiple lung tumors by mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2007, **25**(7): 1618–1626.
- [27] Zheng L, Zhang D, Chen X, et al. Antitumor activities of human placenta-derived mesenchymal stem cells expressing endostatin on ovarian cancer [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(7): 1–10.
- [28] Park JH, Ryu CH, Kim MJ, et al. Combination therapy for gliomas using temozolamide and interferon-beta secreting human bone marrow derived mesenchymal stem cells [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, **57**(5): 323–328.
- [29] Yan C, Li S, Li Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells as vehicles of CD20-specific TRAIL fusion protein delivery: a double-target therapy against non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(1): 142–151.
- [30] Song C, Xiang J, Tang J, et al. Thymidine kinase gene modified bone marrow mesenchymal stem cells as vehicles for antitumor therapy [J]. *Hum Gene Ther*, 2011, **22**(4): 439–449.
- [31] Amara I, Touati W, Beaune P, et al. Mesenchymal stem cells as cellular vehicles for prodrug gene therapy against tumors [J]. *Biochimie*, 2014, **105**: 4–11.
- [32] Hu YL, Huang B, Zhang TY, et al. Mesenchymal stem cells as a novel carrier for targeted delivery of gene in cancer therapy based on nonviral transfection [J]. *Mol Pharm*, 2012, **9**(9): 2698–2709.
- [33] Hu YL, Miao PH, Huang B, et al. Reversal of tumor growth by gene modification of mesenchymal stem cells using spermine-pullulan/DNA nanoparticles [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, **10**(2): 299–308.
- [34] Zhang TY, Huang B, Wu HB, et al. Synergistic effects of co-administration of suicide gene expressing mesenchymal stem cells and prodrug-encapsulated liposome on aggressive lung melanoma metastases in mice [J]. *J Control Release*, 2015, **209**: 260–271.
- [35] Gheisari YSM, Azadmanesh K, Zeinali S, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells: optimization and comparison of five cationic polymer-based gene delivery methods [J]. *Cyotherapy*, 2008, **10**(8): 815–823.
- [36] Yin PT, Shah S, Pasquale NJ, et al. Stem cell-based gene therapy activated using magnetic hyperthermia to enhance the treatment of cancer [J]. *Biomaterials*, 2016, **81**: 46–57.
- [37] García-Castro J, Alemany R, Cascalló M, et al. Treatment of metastatic neuroblastoma with systemic oncolytic virotherapy delivered by autologous mesenchymal stem cells: an exploratory study [J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, **17**(7): 476–483.
- [38] Sadhukha T, O'Brien TD, Prabha S, et al. Nano-engineered mesenchymal stem cells as targeted therapeutic carriers [J]. *J Control Release*, 2014, **196**: 243–251.
- [39] Tripodo G, Chlapanidas T, Perteghella S, et al. Mesenchymal stromal cells loading curcumin-INVITE-micelles: a drug delivery system for neurodegenerative diseases [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, **125**: 300–308.
- [40] Roger M, Clavreul A, Venier-Julienne MC, et al. Mesenchymal stem cells as cellular vehicles for delivery of nanoparticles to brain tumors [J]. *Biomaterials*, 2010, **31**(32): 8393–8401.
- [41] Li L, Guan YQ, Liu HY, et al. Silica nanorattle doxorubicin anchored mesenchymal stem cells for tumor-tropic therapy [J]. *ACS Nano*, 2011, **5**(9): 7462–7470.
- [42] Zhang X, Yao S, Liu C, et al. Tumor tropic delivery of doxorubicin-polymer conjugates using mesenchymal stem cells for glioma therapy [J]. *Biomaterials*, 2015, **39**: 269–281.
- [43] Saari H, Lazaro-Ibanez E, Viitala T, et al. Microvesicle-and exosome-mediated drug delivery enhances the cytotoxicity of paclitaxel in autologous prostate cancer cells [J]. *J Control Release*, 2015, **220**: 727–737.
- [44] Lai RC, Yeo RW, Tan KH, et al. Exosomes for drug delivery—a novel application for the mesenchymal stem cell [J]. *Biotechnol Adv*, 2013, **31**(5): 543–551.
- [45] Katakowski M, Buller B, Zheng X, et al. Exosomes from marrow stromal cells expressing miR-146b inhibit glioma growth [J]. *Cancer Lett*, 2013, **335**(1): 201–204.
- [46] Pascucci L, Cocce V, Bonomi A, et al. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit *in vitro* tumor growth: a new approach for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2014, **192**: 262–270.
- [47] Salem HK, Thiemermann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status [J]. *Stem Cells*, 2010, **28**(3): 585–596.
- [48] Zhao Q, Ren H, Han Z, et al. Mesenchymal stem cells: immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases [J]. *J Cell Immunother*, 2015, **78**(3): 343–346.
- [49] Huang B, Tabata Y, Gao JQ, et al. Mesenchymal stem cells as therapeutic agents and potential targeted gene delivery vehicle for brain diseases [J]. *J Control Release*, 2012, **162**(2): 464–473.
- [50] Bagó JR, Pegna GJ, Okolie O, et al. Fibrin matrices enhance the transplant and efficacy of cytotoxic stem cell therapy for post-surgical cancer [J]. *Biomaterials*, 2016, **84**: 42–53.