
深圳先进院等在医用放射治疗X射线激活抗肿瘤药物研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14267.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近日，中国科学院深圳先进技术研究院生物医药与技术研究所研究员耿晋、博士后张一川和英国爱丁堡大学的Mark Bradley等探索了利用医用放射治疗X射线源激活抗肿瘤前药的可能性，并取得了一系列成果。研究结果以Switching on prodrugs using radiotherapy为题，发表在Nature Chemistry上，耿晋和张一川为论文的第一作者，耿晋和Mark Bradley为论文的共同通讯作者。

化疗药物经过长期发展，目前在癌症治疗中占据重要地位，然而，一些传统化学治疗药物不能选择性地杀死或阻止肿瘤细胞的增殖，相反，它们作用于包括正常细胞在内的所有组织和细胞，导致了化疗的副作用。前药（Prodrug）技术被认为是一种可有效解决该问题的方法，通常可通过化学合成或生物合成的方法将原型药的活性位点进行修饰，使其失去药理活性而转化为低毒性或无毒性的前药。当前药到达肿瘤区域时，通过肿瘤微环境刺激或通过外界刺激将修饰基团解离，释放原型药分子，即可在保证对正常组织和细胞影响最小化的同时杀伤肿瘤，实现肿瘤精准治疗的目的。

通常，用于激活前药的刺激可分为两大类——内部刺激和外部刺激，其中，内部刺激主要包括肿瘤微环境中过表达的酶、较低的pH、较低的氧含量以及肿瘤细胞产生的氧化还原性物质等；外部刺激相对而言具有更高的时空可操控性，如光、超声波、热辐射以及合成分子注射等刺激能够在指定时间、指定部位实现对前药分子的高效激活。

放射治疗作为一种有效抑制肿瘤生长的治疗手段，常与药物治疗联合使用以治疗晚期癌症。恶性肿瘤同期放化疗（concomitant chemo-radiotherapy或chemoradiotherapy）源于综合治疗的理念，目前已成为一些临床常见肿瘤的标准治疗模式，用于延长患者生存期。然而，目前的联合治疗方法通常是利用化学药物促进放射治疗效果，但利用放射治疗射线源（即X射线）作为刺激能量源激活前药的研究仍有限。但不难想象，如果将抗肿瘤药物制成可通过X射线激活的前药，给药后由于前药本身的低毒性，则可有效降低其对患者产生系统毒性，在放射治疗时，X射线针对肿瘤区域的辐射能够激活肿瘤区域内的前药分子激活其药效，从而实现针对肿瘤的精准杀伤，并有效降低药物分子对正常组织产生的副作用。

在课题研究初期，研究人员对数十种可能通过X射线实现化学结构转化的潜在活性分子进行了大规模筛查，并且发现包括磺酰叠氮以及氟代芳基叠氮等几类分子能够在低剂量X射线辐射下高效转化为对应磺酰胺和芳香胺。以此为基础，研究人员进一步将这几类活性基团引入抗肿瘤药物中，制备合成了相应的前药分子以及荧光标记物，并在细胞和动物层面上分别验证了其药理活性以及生物安全性。该研究构建的前药分子相比于原型药能够在保持药效的同时有效降低系统毒性，

显著延长了实验动物的生存期。因此，该研究工作开创了一种全新的前体药物设计方案，实现精准放化疗结合治疗，有望在未来人类对抗肿瘤的道路上发挥重要作用。

[论文链接](#)

图1.研究人员通过X射线辐射成功激活了香豆素类荧光标记物以及帕唑帕尼、阿霉素两种药物分子

图2. (a) 在X射线作用下前药被有效激活转化为原型药阿霉素，在 (b) 分子水平、(c) 细胞层面、以及 (d) 动物模型上都验证了前药向阿霉素的有效转化，(e) 并且CK、CK-MB、及LDH等标志物测试结果显示前药策略有效降低了阿霉素对小鼠产生的副作用

研究团队单位：深圳先进技术研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发