

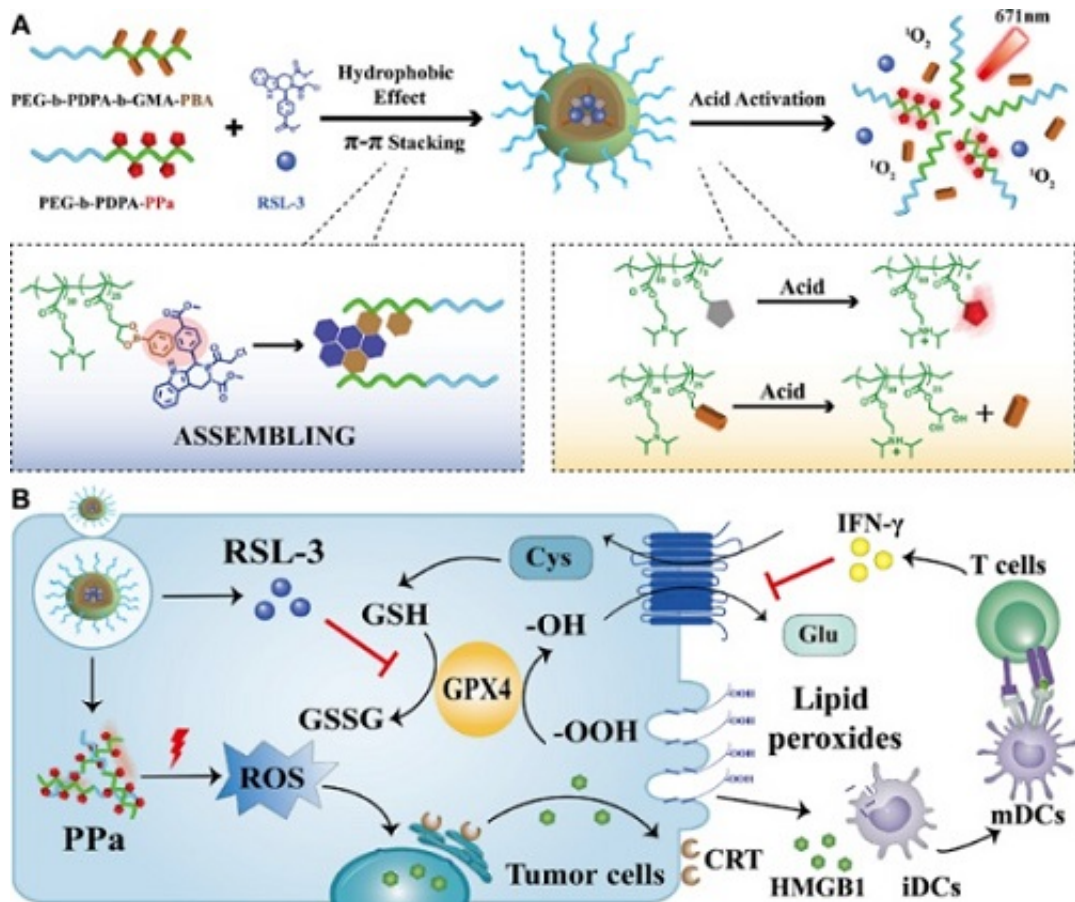
酸敏感递药系统有望改善肿瘤免疫治疗

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14630.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！

酸敏感递药系统有望改善肿瘤免疫治疗。



酸激活纳米粒用于诱导肿瘤细胞铁死亡与增强抗肿瘤免疫治疗原理图受访者供图

杀敌一千，自损八百。

战争中常有这样的场景，一支部队千里奔袭兵临城下，却发现对方城池固若金汤，易守难攻，即使经过殊死搏斗突破城门，也难免伤亡惨重。

现实生活中，肿瘤免疫治疗也面临类似困境。杀伤性T淋巴细胞经过体内淋巴循环，到达肿瘤部位，却因为肿瘤存在致密细胞外基质，难以浸润到肿瘤内部。即便有少量T淋巴细胞进入肿瘤，也会由于不能识别肿瘤细胞而难以发挥杀伤作用。如何有效招募T淋巴细胞并识别肿瘤细胞是改善当前肿瘤免疫治疗效果的关键挑战。

近日，中国科学院上海药物研究所研究员于海军团队给出了一个解决方案。他们提出利用酸敏感递药系统，协同诱导肿瘤细胞铁死亡与免疫原性死亡，从而改善抗肿瘤免疫应答的策略，这有望为肿瘤免疫治疗提供新思路。相关研究成果已在《先进材料》上发表。

狡猾的癌细胞

免疫治疗可激活系统性抗肿瘤免疫效应，抑制肿瘤生长、转移和复发，已在临床肿瘤治疗方面表现出较大潜力。然而，临床上只有部分癌症患者能从当前的免疫治疗策略中获益。

主要是因为肿瘤细胞通常表现出较低的免疫原性，T淋巴细胞不能识别肿瘤细胞。同时，在免疫治疗过程中会引起免疫‘负调控’，如免疫检查点（PD-1/PD-L1）上调和去分化程度增强等，抑制了T淋巴细胞的肿瘤杀伤功能，使肿瘤免疫治疗面临挑战。于海军告诉《中国科学报》。

于海军解释说，一般来说，如果人体细胞出现异常后，免疫系统应该能把它清除掉。实际上，人体细胞每天都会出现这样那样的问题（DNA突变或者是细胞受损），但免疫系统会把这些问题细胞识别出来、清理掉。藉此，人体可以一直维持健康状态。

我们希望免疫系统可以识别并清除肿瘤细胞，但肿瘤细胞的免疫源性比较低，它会把自己伪装成正常的细胞来‘欺骗’免疫系统，让免疫系统认为它是个正常的细胞。于海军说。

免疫检查点抗体药物能够激活部分肿瘤患者的免疫效应，显著延长肿瘤患者生存期。但免疫检查点疗法却对大多数肿瘤患者响应率较低（总体响应率低于30%），其中一个重要原因就是肿瘤组织内，细胞毒性T淋巴细胞浸润程度低导致免疫耐受。该论文共同第一作者、上海药物所硕士研究生宋润迪对《中国科学报》说，同时，免疫检查点抗体药物正常组织表达的受体也有识别作用，易造成非肿瘤靶向分布，从而引发严重的免疫相关毒副作用。

因此，如何消除肿瘤免疫耐受、提高免疫检查点抗体药物的临床响应率并降低其毒副作用，已成为改善免疫检查点疗法的重大基础及临床问题。

一正一负调控之道

所谓‘正向调控’，就是把我们的免疫系统激活、免疫力增强，产生保护作用，从而把一些外来的东西（比如病毒、细菌等）清除掉。于海军说，与之相应，‘负调控’会抑制免疫活性，不让我们的免疫系统过度‘活化’，使其保持比较‘沉默’的状态。

有些时候，负调控对人类健康也是有帮助的。于海军说，在肿瘤治疗中，我们需要让肿瘤细胞处于免疫激活、活化状态，但肿瘤细胞有种负向的调控能力，它可以让自己保持‘沉默’状态。

铁死亡是近年来发现的一种铁依赖的脂质过氧化引起的新型细胞死亡方式。谷胱甘肽过氧化物酶与胱氨酸、谷氨酸逆向转运体是修复过氧化脂质的主要功能蛋白。

谷胱甘肽过氧化物酶和逆向转运体失活，会导致胞内谷氨酸与胞外胱氨酸的逆向转运阻断，抑制胞内谷胱甘肽合成，进而引起过氧化脂质累积并诱导细胞死亡。该论文共同第一作者、上海药物所博士后李天亮告诉《中国科学报》，此外，铁死亡相关过氧化脂质可作为一种‘发现我’的信号，促进树突状细胞对肿瘤抗原的识别、吞噬和处理，并将肿瘤相关抗原呈递给T淋巴细胞，进而激活细胞毒性T淋巴细胞，增强肿瘤免疫治疗。

基于此，于海军团队提出利用酸敏感递药系统协同诱导肿瘤细胞铁死亡与免疫原性死亡，从而改善抗肿瘤免疫应答的策略。研究人员设计合成了偶联光敏剂焦脱镁叶绿酸和苯硼酸的两亲性酸敏感高分子嵌段共聚物，通过疏水相互作用和共轭作用包载难溶性的小分子铁死亡诱导剂RSL-3。

于海军说：利用酸敏感递药系统，一方面可以激活保护性免疫力，另一方面，还把癌细胞对免疫的负调控作用抑制掉，从而取得比较理想的治疗效果。

半数生存期提高两倍

研究表明，包载小分子铁死亡诱导剂RSL-3的纳米粒子可通过增强的肿瘤渗透和蓄积效应在肿瘤组织选择性富集，通过施加外部光照可诱导肿瘤细胞免疫原性死亡，启动抗肿瘤免疫应答。更重要的是，该过程可以介导过氧化脂质修复通路，增加肿瘤细胞内过氧化脂质累积。由于协同诱导铁死亡，肿瘤组织中去分化肿瘤细胞在治疗后浸润减少了4倍。进一步联合免疫检查点治疗后，细胞毒性T淋巴细胞在肿瘤组织中浸润增加了4倍，有效抑制了肿瘤的生长和转移，提高了荷瘤小鼠的生存率。在实验中，研究人员根据数据计算，发现荷瘤小鼠的半数生存期（荷瘤小鼠存活率是50%的生存期）提高了两倍以上。

于海军团队已经在肿瘤免疫治疗领域进行了长期研究，该团队还曾发展出一种肿瘤微环境激活型免疫检查点抗体药物递送系，相关研究在《科学—免疫学》发表。

免疫疗法是继外科手术、化疗、放疗之外，被病人及临床专家皆赋予厚望的抗肿瘤临床治疗新手段。遗憾的是，就算最好的抗体药物，针对包括肺癌患者在内的各种晚期实体肿瘤的5年临床生存率也从来没有超过30%。如何提高免疫检查点抗体治疗的5年临床生存率，依然是我们面临的重大科学及临床问题。上海交通大学特聘教授李斌说，这种基于肿瘤细胞铁死亡的免疫疗效策略有望为改善铁死亡介导肿瘤免疫治疗提供新思路。（来源：中国科学报张双虎）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/adma.202101155>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：于海军等 来源：《先进材料》

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](http://iikx.com)转发