上海药物所构建T淋巴细胞膜修饰干扰素表观遗传纳米诱导剂

作者：writer 来源：中国科学院

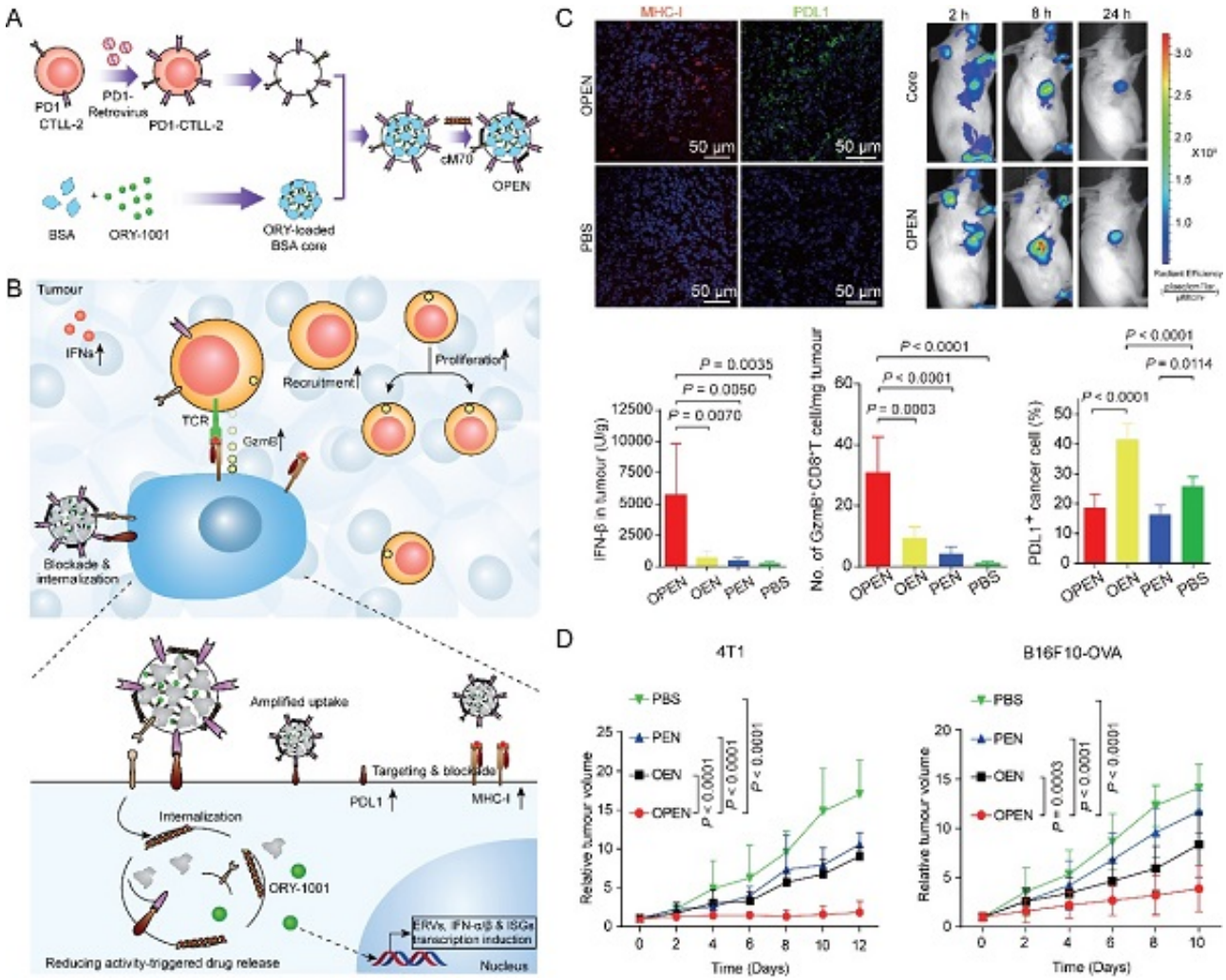
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15960.html

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！

9月27日，中国科学院上海药物研究所、上海交通大学仁济医院、国家蛋白质科学中心、烟台药物研究所等合作，在*Nature Nanotechnology*上，发表了关于工程化T淋巴细胞膜修饰干扰素（IFN）表观遗传纳米诱导剂改善肿瘤免疫治疗的最新研究成果（*T lymphocyte membrane-decorated epigenetic nanoinducer of interferons for cancer immunotherapy*）。科研团队创造性地设计构建了“精准递送+智能释药一体化”的仿生纳米囊泡，揭示了该纳米递药系统的作用机理，取得了肿瘤特异性IFN诱导并同时克服免疫耐受的重要进展。免疫疗法是肿瘤治疗领域的革命性进展，肿瘤内I型IFN的水平与包括结肠癌、黑色素瘤和三阴性乳腺癌等在内的多种肿瘤预后密切相关。目前，临床上可以通过注射重组人IFN提高其瘤内水平，但其肿瘤靶向性差、疗效低，且易产生明显的全身免疫毒性。化疗药物、分子靶向药物及表观遗传药物在一定程度上诱导肿瘤内IFN表达，但由于特异性差，效果并不理想，特别是瘤内IFN的上调会不可避免地诱导多种免疫检查点分子表达，促使肿瘤发生免疫逃逸进而产生免疫耐受。因此，如何选择性提高瘤内IFN等免疫分子水平，同时克服其诱导的免疫耐受，是肿瘤免疫治疗领域亟待解决的重要科学问题。针对上述临床需求，上海药物所研究员张鹏程、李亚平团队采用基因工程技术构建出高表达程序性死亡受体-1(PD1)的T细胞，并获得该工程化细胞的膜囊；使用其包裹负载赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1（LSD1）抑制剂ORY-1001的白蛋白纳米粒；以还原敏感穿膜肽M70对其进行表面修饰获得表观遗传调控纳米囊泡（OPEN）（图A）。静脉注射后，OPEN通过受配体（PD1/PDL1）的识别，主动靶向递送ORY-1001至表达PDL1的肿瘤细胞，在胞内谷光甘肽酶（GSH）的作用下快速释放ORY-1001，上调IFN表达，促进抗原递呈细胞(APCs)活化和抗原呈递，活化细胞毒性T淋巴细胞（CTLs），增加肿瘤微环境内T细胞浸润，同时阻断原有以及IFN上调的多种免疫检查点配体介导的免疫逃逸（图B）。研究数据显示，OPEN能特异性靶向肿瘤，高效诱导瘤内IFN分泌，上调肿瘤细胞PDL1和主要组织相容性复合体-I(MHC-I)等的表达，并进一步促进OPEN摄取，产生自增强效应，将瘤中CTLs浸润增加了29倍，显著降低ORY-1001的免疫副作用（图1C），在动物模型上，有效抑制三阴性乳腺癌、黑色素瘤或结肠癌的生长（图D）。该研究拓展了精准递送+智能释药一体化技术调控表观遗传、克服免疫耐受、改善肿瘤免疫治疗的新方向，并为提高包括IFN在内的兼具抗癌活性和促进免疫逃逸的活性分子疗效以及降低其免疫副作用提供了新思路。

研究工作得到国家自然科学基金、中科院青年创新促进会和山东省自然科学基金的支持。

论文链接



A、PD1过表达CTLL-2细胞的构建和负载ORY-1001纳米囊泡（OPEN）的制备；B、OPEN被肿瘤细胞PDL1识别并入胞，上调IFN表达，增加肿瘤微环境内T细胞浸润并促进CTL活化，同时阻断PDL1介导的免疫逃逸；C、OPEN特异性靶向肿瘤，显著上调瘤内IFN表达，促进抗原递呈，提高肿瘤中细胞毒性T细胞浸润并有效解除ORY-1001造成的免疫抑制；D、OPEN显著抑制乳腺癌和黑色素瘤的生长

研究团队单位：上海药物研究所

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转发