

国家纳米中心等在肿瘤免疫治疗方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29063.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！

国家纳米中心等在肿瘤免疫治疗方面取得进展。

免疫检查点阻断是肿瘤免疫治疗的主要手段之一。而临床数据显示，仅有部分患者对免疫检查点阻断治疗产生应答。由于肿瘤免疫抑制微环境在免疫检查点阻断治疗中具有重要作用，如何有效重塑肿瘤免疫微环境并提高免疫检查点阻断治疗的应答率成为当前研究的关键课题。

近日，中国科学院国家纳米科学中心研究员王海、聂广军团队，联合重庆医科大学教授冉海涛团队，构建了金属离子螯合的L-苯丙氨酸纳米结构。这一创新设计能够重塑肿瘤免疫抑制微环境，提升免疫检查点阻断的免疫治疗效果。相关研究成果以Metal-ion-chelated phenylalanine nanostructures reverse immune dysfunction and sensitize breast tumour to immune checkpoint blockade为题，发表在《自然-纳米技术》（Nature Nanotechnology）上。

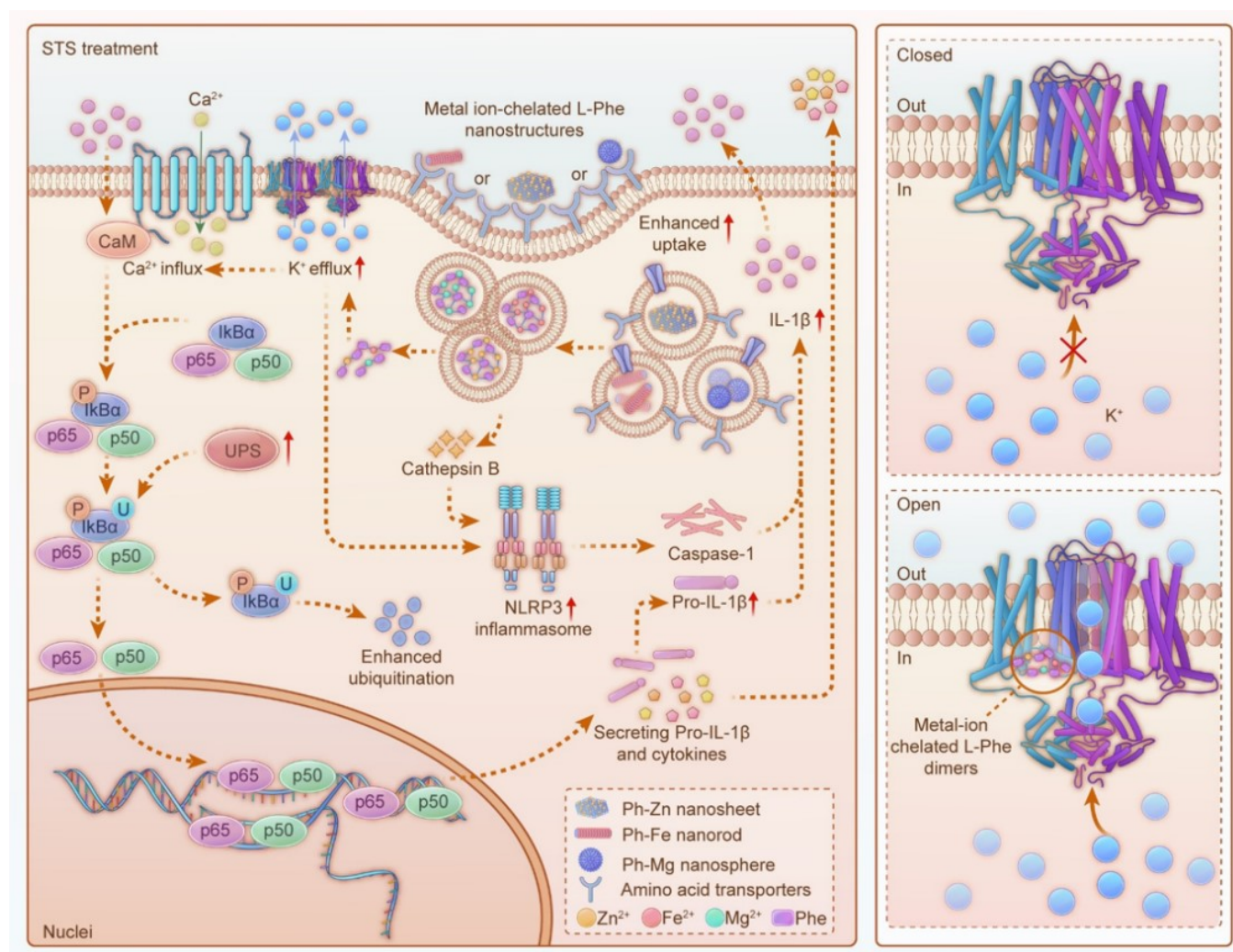
树突状细胞（DCs）在癌症和感染的先天免疫应答以及适应性免疫应答中发挥重要作用。成熟的树突状细胞是激活肿瘤特异性免疫的核心。此前，为了诱导DC细胞的成熟并触发初始免疫反应，研究人员发现了两种主要的激活模式——病原体相关分子模式和损伤相关分子模式。除这些危险信号外，DC细胞的较多功能如成熟、细胞因子产生和迁移亦受到电生理反应的调控。DC细胞质中钾离子和钙离子的浓度与其成熟过程相关。然而，金属离子的出入受到离子通道的严格控制，且缺乏有效调控手段来激活这些通道。

为了激活DC细胞膜上的钾离子通道，该团队通过将镁离子、亚铁离子和锌离子分别与L-苯丙氨酸配位，制备出三种纳米结构——纳米球、纳米针和纳米片。进一步，研究发现，这些纳米材料可以通过胞饮作用和小窝蛋白介导的内吞作用进入细胞内，但在酸性环境中均不稳定。计算模拟表明，解聚后的纳米结构以金属离子螯合两个L-苯丙氨酸的二聚体形式释放。螯合的二聚体能够与钾离子通道（Kv1.3）的S4跨膜区域结合，导致Kv1.3整体结构发生相变，孔径扩大，通道加宽，从而激活钾离子通道。随着钾离子的外流，去极化诱导的钙离子流入激活了钙调素调节的NF- κ B信号通路，促进DC细胞的成熟，并触发促炎细胞因子的分泌。此外，DC细胞摄取纳米结构或诱导组织蛋白酶B的释放，而组织蛋白酶B与钾离子外排共同激活与DC细胞成熟相关的炎症小体途径。同时，研究发现，营养限制可以增强DC细胞对纳米材料的摄取，上调钙调素的表达和I κ B的降解，从而进一步增强NF- κ B通路的活性。

该工作制备出能够调控离子通道结构的金属离子-氨基酸纳米结构，通过调节DC细胞内的钾离子和钙离子，促进先天免疫反应的激活，重塑肿瘤免疫抑制微环境，为提升免疫检查点阻断疗效提供了新的研究策略。

研究工作得到国家自然科学基金和中国科学院战略性先导科技专项等的支持。

[论文链接](#)



金属离子螯合的L-苯丙氨酸纳米复合物介导的DC细胞疗法联合STS饮食增效肿瘤免疫治疗示意图

研究团队单位：国家纳米科学中心

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

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