

国家纳米中心等实现生物正交前药的肿瘤靶向激活

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3061.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！

国家纳米中心等实现生物正交前药的肿瘤靶向激活。近日，中国科学院国家纳米科学中心高远课题组与北京大学陈鹏课题组合作，协同利用酶触发的超分子自组装和生物正交断键反应，在肿瘤细胞内部实现原位、特异的前药激活，不仅极大地降低了抗癌药物的毒副作用，而且增强了靶向活化能力。相关成果以Synergistic Enzymatic and Bioorthogonal Reactions for Selective Prodrug Activation in Living Systems 为题在《自然-通讯》杂志发表(Nat. Commun. 2018, 9, 5032. DOI: 10.1038/s41467-018-07490-6)。

虽然化疗药物是目前抗肿瘤治疗的主要手段之一，但其毒副作用极大地限制了给药剂量，并往往导致肿瘤的复发。肿瘤选择性的前药(Prodrug)策略能够在肿瘤靶向区域内特异性活化和释放药物，在改善药物理化、生物及药代动力学性质，降低化疗药物毒副作用等方面具有突出优势。相比于以大分子抗体为代表的主动靶向和以纳米粒子为代表的被动靶向策略，利用肿瘤过表达的酶、活性氧、硫化氢等微环境特点，以小分子给药方式在肿瘤原位构建超分子组装体是一种全新的靶向模式，在递送效率、生物安全等方面具有独特的优势。该工作设计合成了带有前药激活开关Tetrazine的酶响应组装前体短肽，利用宫颈癌细胞过表达的磷酸酶，在肿瘤原位构建功能纳米组装体，使前药激活开关获得肿瘤靶向性并且大量富集。后续使用的阿霉素前药TCO-DOX (其中，TCO为生物正交脱笼基团)在正常细胞或组织内没有激活，不产生毒性;而在肿瘤内则能被高效激活，显著提高了癌细胞的杀伤效果(图1)。该工作通过酶触发的超分子自组装获得肿瘤靶向性，协同生物正交断键反应实现时空可控的前药激活，构建了安全有效的肿瘤抑制策略，为扩大化疗药物的治疗窗口提供了新思路。

通过靶向肿瘤细胞过表达的磷酸酶，癌细胞与正常细胞得以有效区分。在宫颈癌HeLa细胞内，由于过表达磷酸酶的作用，当前体浓度高于临界组装浓度时，发生超分子自组装，使前药激活开关Tetrazine分子得以在肿瘤细胞内特异富集。而正常细胞HUVECs的磷酸酶水平较低，则不会发生自组装和Tetrazine富集。因此，通过酶触发超分子自组装实现肿瘤细胞靶向(图2a)，为进一步在肿瘤细胞内特异激活前药奠定了基础。阿霉素经TCO修饰后的前药TCO-Dox能显著降低细胞毒性，但癌细胞特异富集的Tetrazine分子能够特异激活TCO-Dox，发挥其杀伤癌细胞的作用，显著抑制癌细胞活性(图2 b-d)。

动物模型研究进一步证明Tetrazine开关能够选择性富集在肿瘤组织内，并特异激活前药释放阿霉素，使得肿瘤组织内阿霉素浓度显著高于肝脏等正常组织。肿瘤治疗实验表明，自组装与生物正交反应的协同效应，能够显著抑制肿瘤生长，并具有良好的生物安全性(图3)。

高远课题组长期致力于生理条件下的超分子自组装体系的研究及其在肿瘤诊疗领域的应用。利用活体内不同类型的生物化学反应，实现了活体内的可控超分子自组装。同时发展了药物递送的超

分子组装体，在肿瘤诊断治疗方面进行了较为系统的基础及应用研究，取得了诸多创新性成果。相关工作发表于Nature Communications、JACS、Advanced Materials、ACS Nano等期刊。陈鹏课题组在国际上率先提出并发展了生物正交断键反应(Bioorthogonal Cleavage Reactions)，相关研究一直处于国际领先水平。上述工作主要由高远课题组的博士后姚庆鑫、陈鹏课题组的博士研究生林锋等合作完成;并得到了国家重点研发计划(2017YFA0205901、2016YFA0501501)、国家自然科学基金(21675036、21521003)、中科院人才项目的支持。

论文链接

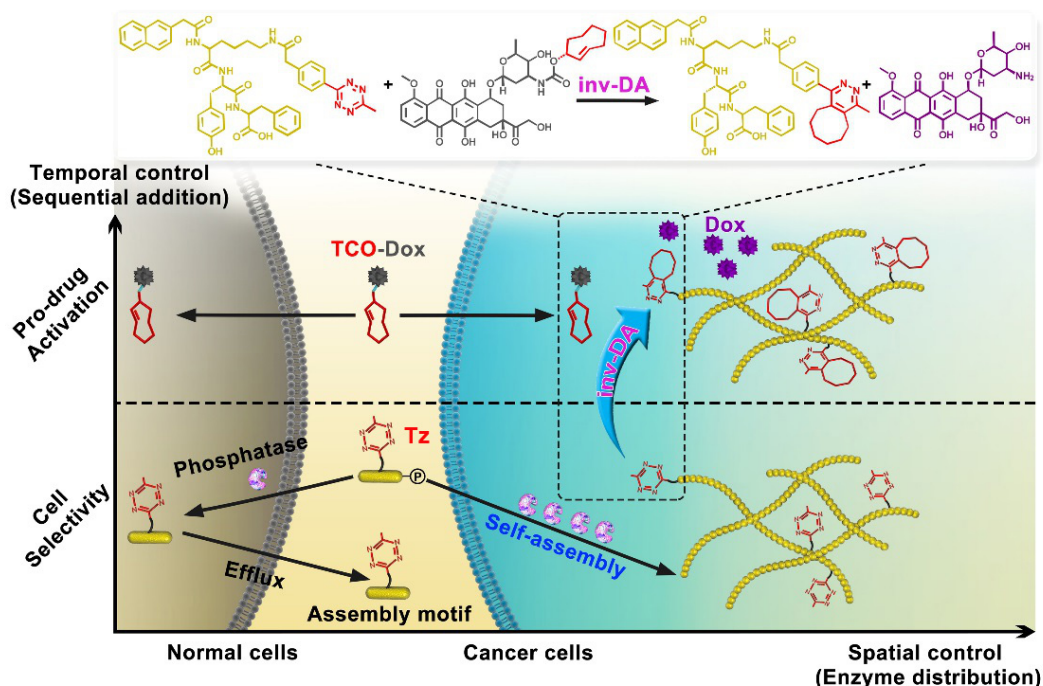


图1 协同利用酶触发的超分子自组装和生物正交断键反应，实现肿瘤细胞特异的前药激活

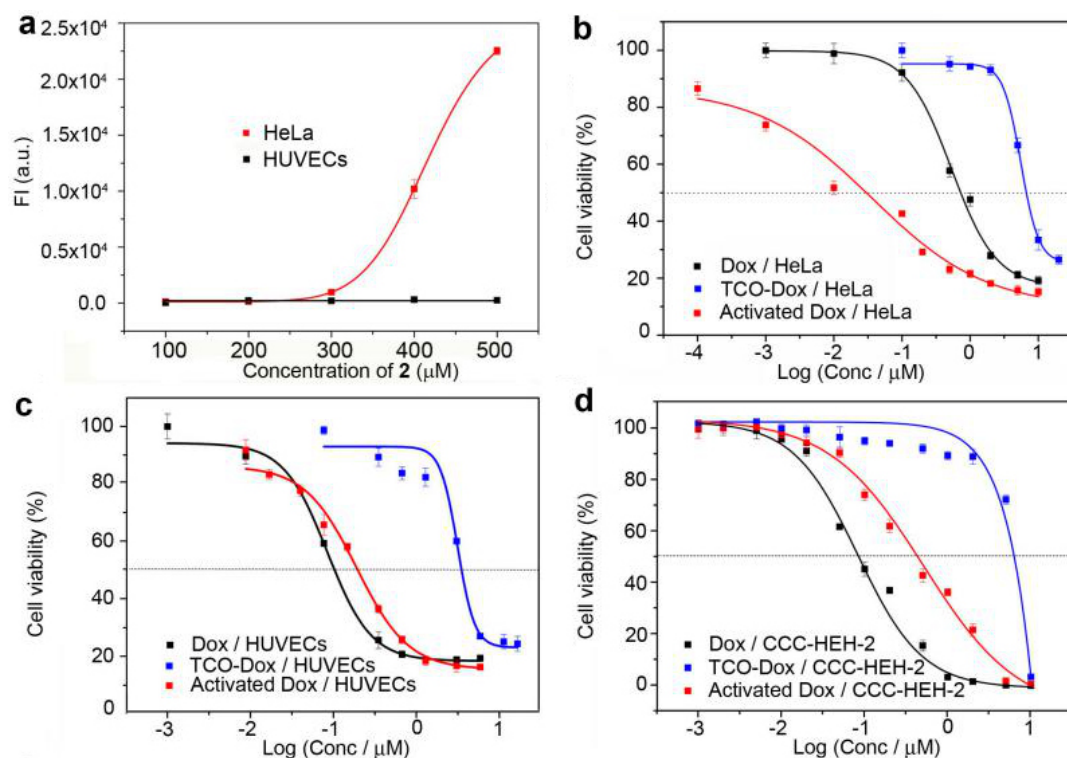


图2 酶触发超分子自组装获得肿瘤靶向性，生物正交前药显著降低了对正常细胞的毒副作用，并可在癌细胞内特异激活

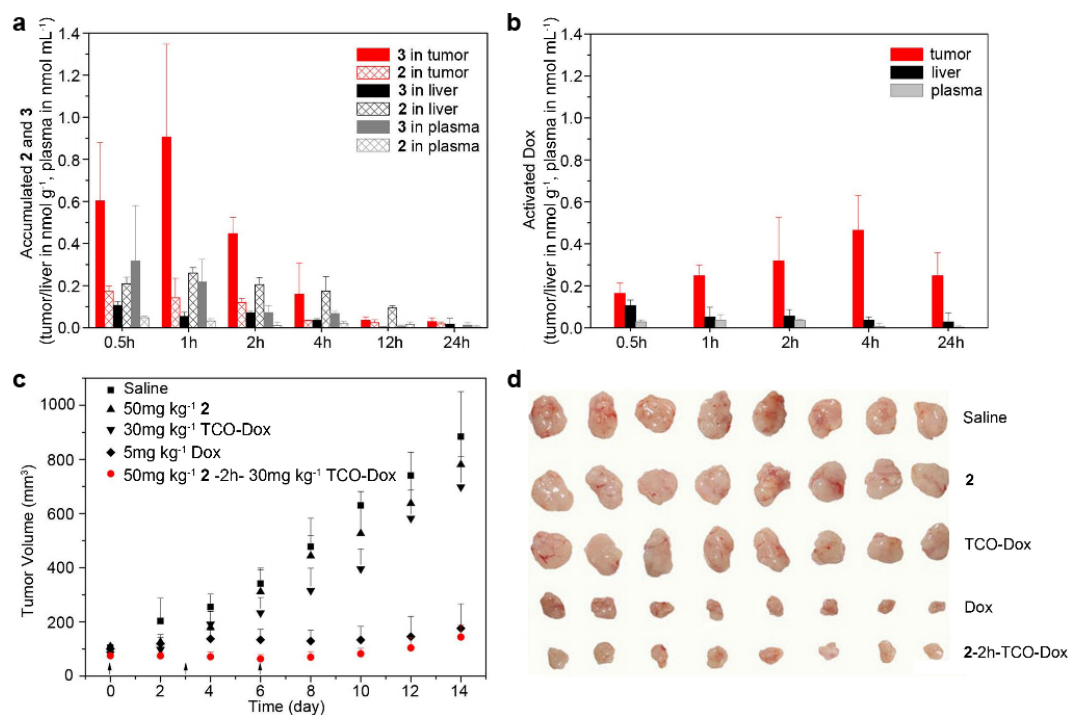


图3 酶触发的超分子自组装与生物正交交联反应的协同效应，可显著抑制肿瘤生长

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