“智能钥匙”多肽精准编程肿瘤细胞死亡时序

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/41355.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！

“智能钥匙”多肽精准编程肿瘤细胞死亡时序。8月5日，华南理工大学教授熊梦华团队联合中山大学孙逸仙纪念医院研究员鲍燕团队、西湖大学教授程建军团队、中国科学技术大学教授肖石燕团队等，在《自然》杂志在线发表了一项历时8年的原创研究。他们通过化学设计精准控制肿瘤细胞死亡时序，构建了一种不依赖天然膜成孔蛋白的免疫原性细胞死亡新范式，为提升免疫治疗疗效提供了全新思路。

我们跳出了传统细胞信号通路的干预框架，从材料化学调控角度另辟蹊径，人工合成了一种酸响应性膜裂解多肽——aMPC16-CA50。论文共同通讯作者熊梦华告诉《中国科学报》，该分子如同一把智能钥匙，可在肿瘤微环境中按序激活，首次实现不依赖Gasdermin、MLKL等膜成孔蛋白的免疫原性细胞死亡，为冷肿瘤的免疫增敏开辟了新路径。

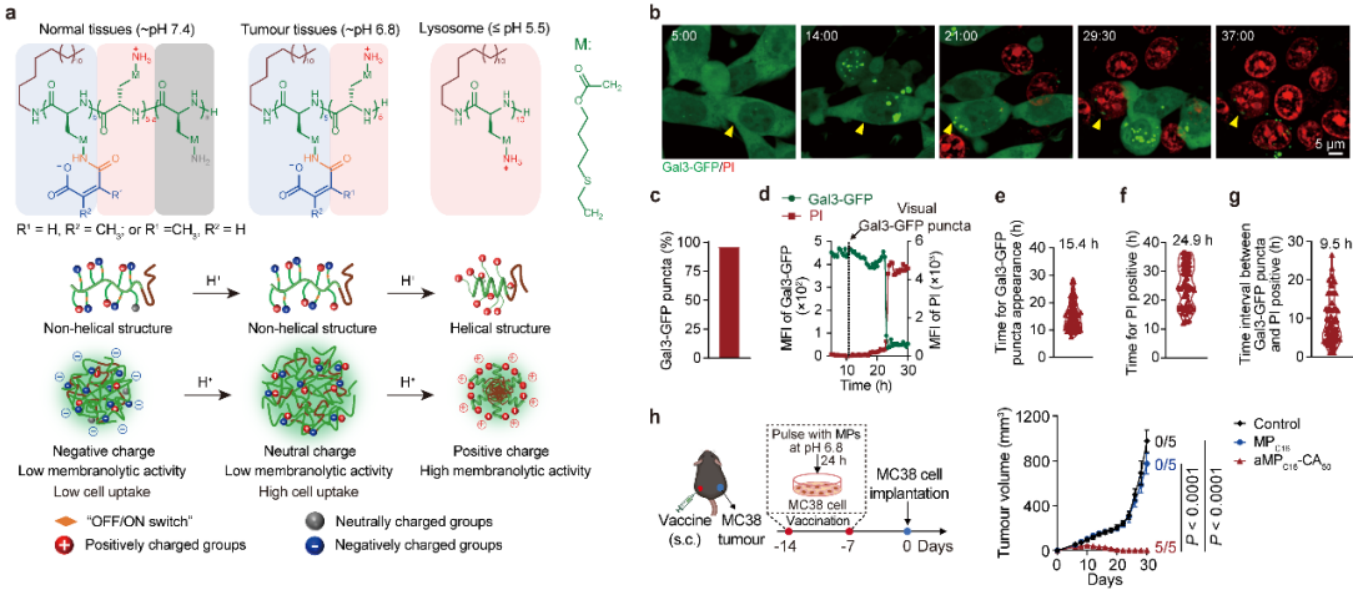


熊梦华团队合影。研究团队供图，下同

免疫疗法的熄火困境

以PD-1/PD-L1抗体为代表的免疫检查点阻断疗法，是近十年癌症治疗的里程碑式突破，通过解除T细胞的抑制信号，恢复其抗肿瘤活性，为众多晚期患者带来长期生存希望。然而，该疗法在多数实体瘤中的客观响应率仅为20%-30%。大量冷肿瘤微环境中缺乏免疫细胞浸润，肿瘤抗原难以被免疫系统有效识别，即便撤除刹车信号，仍无法启动强效抗肿瘤应答。

已有研究表明，焦亡、坏死性凋亡等裂解性死亡能有效激发抗肿瘤免疫，并增强免疫检查点阻断疗效。但这些通路高度依赖Gasdermin、MLKL等膜成孔蛋白作为最终执行者；而这类蛋白的表达水平、突变状态及调控网络在不同肿瘤中差异显著，且受复杂信号交叉调控，导致相同刺激下免疫原性裂解性死亡与免疫沉默性凋亡之间常发生转换与串扰。



酸响应膜裂解肽介导一个从溶酶体膜破裂（LMR）到质膜破裂（PMR）的时间滞后过程，在肿瘤细胞中诱导免疫原性膜裂解性细胞死亡。

这相当于体内存在一个不确定的开关。研究者由此提出核心问题：能否不依赖这些天然蛋白，直接用人工分子编程癌细胞的死亡方式？

智能分子的精妙设计

针对这一难题，熊梦华团队依托其在膜裂解生物材料领域的长期积累，跳出传统信号通路干预框架，探索出一条基于材料化学调控、实现死亡时序精准控制的技术路径。

团队精准设计并合成了酸响应性膜裂解肽aMPC16-CA50。该分子利用肿瘤微环境（pH约6.8）与溶酶体内部（pH 4.5-5.0）的梯度酸性特征，实现活性分级响应：正常组织中保持静默，到达肿瘤区域后被逐级激活，并优先富集于溶酶体。

该分子诱导的细胞死亡具有独特时序——先触发溶酶体膜破裂，延迟启动细胞质膜破裂。这一时序差设计正是激活抗肿瘤免疫的关键：延迟的质膜破裂为肿瘤细胞炎症相关转录程序激活预留了

足够时间窗口。

动物实验表明，这种先炸弹药库，后破围墙的模式显著提升了死亡肿瘤细胞的免疫原性，促进树突状细胞通过MHC-I分子高效交叉呈递肿瘤抗原，进而激活肿瘤特异性CD8+T细胞。

从可控杀伤到可控免疫

该研究的意义在于提出全新范式：通过人工设计的智能分子精确编程细胞死亡方式，从而激发强效抗肿瘤免疫。

这项成果背后是团队8年持续攻关，前3年完全处于探索阶段——时序调控膜裂解能否有效激活免疫，当时并无定论。论文共同第一作者袁月玲、梁丽芳回忆。

熊梦华团队长期聚焦膜裂解生物材料，前期已突破传统膜裂解材料无差别杀伤的安全瓶颈，实现pH超敏的可控杀伤；本次研究则进一步实现了从可控杀伤到可控免疫激活的功能跨越。

熊梦华表示，目前，团队正聚焦于可临床转化的膜裂解肽开发，力求设计具有精准化学结构、可工业化量产的多肽，使其在静脉给药后于正常组织中完全保持静默，抵达肿瘤后被酸性微环境选择性激活，精准执行溶酶体先破、质膜后破的时序杀伤程序，为这一新型免疫治疗策略走向临床铺平道路。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-026-10899-5

作者：熊梦华等 来源：《自然》

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