肿瘤细胞“力学阻尼”获揭示，抗癌药物增效有了新思路

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43297.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！

肿瘤细胞“力学阻尼”获揭示，抗癌药物增效有了新思路。近日，电子科技大学生命科学与技术学院教授刘贻尧、副研究员李亭亭团队联合成都中医药大学、成都大学等，在纳米药物肿瘤细胞摄取的生物力学调控机制方面取得重要进展。相关成果发表于美国《国家科学院院刊》。

多数进入临床的抗肿瘤纳米药物并未实现预期的疗效，这已成为癌症纳米药物临床转化所面临的重要困境。肿瘤组织高度硬化的细胞外基质是限制纳米药物在病灶部位渗透累积的主要因素。为此，通过软化基质来提高药物靶区暴露水平的力学治疗学逐渐受到关注。然而，药物抵达肿瘤组织仅是第一步。细胞膜需要经历弯曲、包裹和内陷等一系列力学过程，才能将颗粒摄入。因此，细胞膜及其相关力学状态可能是机械信号影响纳米药物跨膜的关键环节。

基于此，研究团队构建了不同刚度的水凝胶，模拟正常肝脏、未经治疗的肝癌及接受力学疗法后不同程度软化的肝癌组织的生物力学环境。结果显示，在模拟肝癌及其软化状态的刚度范围内，基质越硬，颗粒跨膜效率越低，纳米药物对癌细胞的杀伤效果也随之减弱。三维重构显示，较软基质上的细胞膜具有更多膜褶皱，构成可调用的膜储备，可在包裹颗粒或改变细胞形状时展开；硬基质上的细胞则具有较少的膜储备，膜的形变能力也受到限制。

对相关机制进行研究显示，基质硬化促进F-actin（纤维状肌动蛋白）过度聚合和应力纤维形成，限制细胞膜储备的快速动员。而通过药理干预和骨架重塑实验发现，有限程度的F-actin结构破坏或肌球蛋白收缩抑制，可改善膜动态并提高纳米颗粒摄取；而在抑制肌球蛋白收缩的同时重新稳定F-actin，则部分削弱上述改善作用。这表明，稳定的F-actin结构在肌球蛋白收缩受到抑制时，仍能维持部分对膜形变的约束。

利用膜锚定荧光张力探针，团队进一步发现，硬基质上的细胞具有更高的基线表观膜张力，但面对纳米颗粒或渗透压刺激时，张力变化幅度反而更小。这表明，细胞表面已经处于较高的受力状态，难以灵活完成颗粒包裹所需的力学适配。抑制肌动蛋白聚合或肌球蛋白收缩，可以扩大膜的张力响应范围；强化F-actin结构，则再次限制这一响应。

研究团队将这种由骨架约束膜机械响应的状态概括为力学阻尼。体内实验进一步显示，硬肿瘤中F-actin组装增强，纳米颗粒跨膜水平降低。通过软化肿瘤，可降低肿瘤细胞中F-actin的组织水平，同时改善组织渗透与细胞摄取。这一力学疗法与纳米药物联合之下，皮下及原位肝癌模型中都得到了良好的治疗效果。

然而，基质软化后肿瘤向肺转移增多，揭示了基质力学重塑对药物递送与肿瘤播散的双重影响。未来力学疗法需要结合精准的时空调控与抗转移策略，使局部疗效的提升转化为整体疾病控制的改善。

这项研究揭示组织层面的病理性硬化能够在细胞表面形成药物进入的物理障碍，为抗癌纳米药物临床效应不足提供了新的生物物理解释。将载体设计、基质调控与细胞力学状态协同考虑，有望为突破递送瓶颈、提高抗癌治疗效能提供更完整的科学依据。（来源：中国科学报 杨晨）

相关论文信息：https://doi.org/10.1073/pnas.2600686123

作者：刘贻尧 来源：《美国国家科学院院刊》

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