科学家首次提出铁蛋白药物载体概念

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/7376.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！

科学家首次提出铁蛋白药物载体概念。素有生物导弹之称的肿瘤靶向治疗，核心目的在于精确狙击癌细胞，同时避免对正常细胞的伤害。

而能把药物精准递送到癌细胞的载体，就像导弹的制导系统和动力装置。人类对容量更大、效率更高、对生物体更安全友好的靶向药物载体，有着永无止境的追求。

近日，中科院生物物理所阎锡蕴课题组首次提出铁蛋白药物载体的概念，相关论文发表于《控制释放杂志》。

认识肿瘤的天然蛋白

近几十年来，人类开发出多种药物输送载体，常见的类型包括纳米载体和抗体药物偶联物（ADC）。然而传统纳米载体往往与生物体相容性差、输送效率不理想、毒性较强，ADC更是在药物携带能力和稳定性等方面存在一定劣势。

科学家更希望找到的，是这样一种药物载体：它来自生物体内天然存在的蛋白质，没有毒性，易于降解，同时不容易引起排异反应；它不像ADC那样把药物挂在表面，而是把药物包裹在内，从而有更大的载药量，也更加稳定安全；它不需要附加额外的定位系统，就能自动识别癌细胞，从而大大降低生产的难度和成本。

一种在生物中普遍存在的蛋白质——铁蛋白，令人惊讶地具备了上述所有特质。

顾名思义，铁蛋白就是一种能够储存铁的蛋白，它在人体的铁平衡和细胞抗氧化过程中起着关键作用。论文通讯作者之一、生物物理所研究员范克龙向《中国科学报》介绍，铁蛋白颗粒是一个外径12纳米、内径8纳米的空心球状体，外表面可以通过基因和化学修饰来增加功能，中空的内腔则可以用来封装药物。

铁蛋白药物载体能识别并结合细胞表面一种叫做转铁蛋白受体（TfR1）的膜蛋白，经过TfR1的介导，进入肿瘤细胞，富集到溶酶体并释放自身携带的化疗药物。

肿瘤细胞由于生长增殖过于旺盛，对铁离子的需求远大于正常细胞。因此肿瘤细胞表面的TfR1表达量常常远高于普通细胞。只有当TfR1表达量高于一个阈值时，铁蛋白才会进入细胞。因此铁蛋白能选择性地向肿瘤细胞富集，并在肿瘤细胞特有的酸性微环境下释放装载药物。

这些特性，让铁蛋白具备了令人瞩目的肿瘤靶向性潜质。

惊喜连连的宝藏粒子

2012年，阎锡蕴课题组便在《自然—纳米技术》上发布成果，宣布仿生合成了一种新型铁蛋白纳米粒子。

经过改造的铁蛋白纳米粒子，与天然蛋白可谓‘形似神不似’。中科院院士、生物物理所研究员阎锡蕴告诉《中国科学报》，天然铁蛋白的外壳是轻重链混合的，其中只有重链能够识别肿瘤。于是研究人员创造出了更高效的纯重链铁蛋白纳米粒子。

此后，2014年和2016年，该课题组先后将铁蛋白的内核置换为化疗药物阿霉素和磁铁矿，前者可以将药物精准投放到肿瘤部位，达到治疗目的；后者则能通过核磁共振成像使肿瘤细胞可视化，达到体内肿瘤诊断的效果。两篇论文分别发表在美国《国家科学院院刊》和ACS nano上。

动物实验显示，通过铁蛋白给药，能有效抑制结肠癌、乳腺癌及黑色素瘤的生长，同时还有效减少了阿霉素所致的心脏毒性等副作用。

而2018年发表于ACS
Nano的一项研究中，科研人员更是首次发现，铁蛋白还可以穿越著名的血脑屏障。

血脑屏障是一道维持中枢神经系统稳态和保护脑部组织的天然屏障。但血脑屏障在保护神经系统的同时，也屏蔽了绝大多数药物。这让中枢神经系统疾病面临着有药难用的困境。

TfR1就像一个摆渡人，可以帮助大分子药物通过血脑屏障。但它所能摆渡的大部分抗体，会在穿越血脑屏障的途中被脑内皮细胞的溶酶体降解，最后无法抵达病灶。

铁蛋白的妙处就在于，它能通过脑内皮细胞的转胞吞作用穿过血脑屏障，而不被阻断在溶酶体中。在患有恶性脑瘤的小鼠体内，铁蛋白不仅顺利穿越了血脑屏障，还特异性地富集到肿瘤区域，通过释放药物来抑制恶性脑瘤的生长，正常脑组织则没有受到损伤。

这些现象表明，铁蛋白有望为多种中枢神经系统疾病提供一个潜在的纳米药物载体平台。范克龙说。

十年耕耘 未来可期

十年间，课题组对这个纳米尺度的小球进行了持续深入的研究，一方面不断挖掘出铁蛋白隐藏的神奇特性，另一方面也在不断改造铁蛋白，以使它更能满足人类的需求。

最早的铁蛋白颗粒只能装载35个药物分子，现在已经能装400个了。范克龙说，这点很重要，因为容量大小直接决定了它能不能成为一个实用的药物载体。

阎锡蕴笑称铁蛋白是一个令人惊喜的魔法粒子。人类研究铁蛋白的历史已经接近一个世纪了。而我们最近十年才发现，铁蛋白可能是大自然赠送给我们的一份礼物。作为一种天然存在于人体中的蛋白，铁蛋白凭借种种独特的性质，同时具备了精巧的肿瘤靶向性和优良的生物相容性。我们期待将铁蛋白打造成一种理想的肿瘤靶向药物载体，并进一步推向临床，为人类对抗癌症的战役

带来新希望。

未参与此项研究的前诺华、先灵葆雅、默沙东临床研发副总裁James McLeod向《中国科学报》表达了对铁蛋白的期待：抗肿瘤药物往往也是毒性最强的药物，铁蛋白为这些有害药物的递送提供了一种更具选择性的方法，这让药效更强、副作用更小的治疗成为可能。

他进一步指出：尽管我们对铁蛋白在临床应用上的潜力认识有限，但它自动寻找肿瘤的特性不仅有望提高一些传统化疗药物的效力，更重要的是，一些此前无法在有效剂量下安全抵达肿瘤的药物，借助铁蛋白的运载作用，也有望成为值得开发的新药。

目前铁蛋白药物载体即将进入成果转化阶段，接下来将开展中试放大生产和生产工艺的放大和优化。（来源：中国科学报 李晨阳）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.09.002

作者：阎锡蕴等 来源：《控制释放杂志》

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