原位矿化组装无定形含铁碳酸钙纳米药物协同诱导肿瘤细胞铁死亡和凋亡研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9467.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！

铁死亡（Ferroptosis）是一种与传统细胞凋亡、细胞坏死及其他已知细胞死亡信号通路明显不同的细胞死亡信号通路。最近的研究表明铁死亡在肿瘤的发生和发展进程中扮演着重要的角色，有望发展成为一种新的癌症治疗策略。然而，如何针对肿瘤细胞实施特异性靶向铁死亡诱导仍然是一项需迫切解决的关键科学问题。

近日，中国科学技术大学俞书宏团队与重庆大学教授罗忠课题组合作，发现原位矿化组装单分散无定形含铁碳酸钙纳米药物组装体（碳酸钙基Fe^{2+}-阿霉素复合配合物，ACC@DOX.Fe^{2+}-CaSi-PAMAM-FA/mPEG）能协同诱导肿瘤细胞铁死亡和凋亡，研究成果以*Tumor microenvironment-activatable Fe-doxorubicin preloaded amorphous $CaCO_3$nanoformulation triggers ferroptosis in target tumor cells* 为题，发表在4月29日*Science Advances*杂志上(*Science Advances*2020, 6(18), eaax1346）。

基于在钙基仿生生物材料的多年研究积累，研究人员将无定形碳酸钙和铁离子-阿霉素通过无机配位，一步法原位生长出肿瘤微环境响应性负载阿霉素-亚铁离子的无定形碳酸钙纳米制剂，构筑出生物可降解的肿瘤微环境响应性生物靶向含铁碳酸钙药物组装体（图1），发现并证实其能协同诱导肿瘤细胞铁死亡和化学凋亡，展现出优越的临床应用前景。

研究人员通过细胞流式、共聚焦、细胞活测定、特异性蛋白表达和DNA ladder等生物学实验和动物模型验证其疗效，并探索这种新型含铁碳酸钙-阿霉素组装体诱导肿瘤细胞死亡的生物学效应及其分子机制。研究发现，ACC@DOX.Fe^{2+}-CaSi-PAMAM-FA/mPEG组装体不仅具有很好的生物安全性和可降解性，疗效也得到了最大程度的提升。阿霉素是最为经典的、广泛应用于肿瘤临床治疗的化疗药物之一，这项研究发现该药物与二价铁离子的配位共传输能够最大程度地增进其疗效，阿霉素不仅能嵌入DNA抑制核酸合成，还能激活肿瘤细胞线粒体的NOX4蛋白产生双氧水，进而与Fe^{2+}发生相互作用而产生脂质过氧化物，诱导BID、AIF和EndoG等蛋白的表达，从而通过铁死亡和损伤DNA的组合效应而诱导肿瘤细胞死亡，展现出良好的临床应用前景（图2）。

这项研究所提出的将仿生自组装碳酸钙组装体用于靶向诱导肿瘤细胞化疗凋亡和铁死亡的协同治疗的策略，将具有非常重要的临床应用意义，也为今后开发新的肿瘤临床治疗策略和药物制剂提

供一个新途径。

该研究受到国家自然科学基金委创新研究群体、国家自然科学基金重点项目、中科院前沿科学重点研究项目、中科院纳米科学卓越创新中心、合肥综合性国家科学中心等资助。

论文链接

图1.肿瘤微环境响应性生物靶向含铁碳酸钙药物组装体的构筑及物理化学特性

图2.含铁碳酸钙药物组装体体外诱导肿瘤细胞死亡效应及其分子作用机制

研究团队单位：中国科学技术大学

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