

## 可以治疗癌症的新材料

2019年1月16日，同济大学王启刚教授团队在Nature Communications上发表题为“Cascade enzymes within self-assembled hybrid nanogel mimicked neutrophil lysosomes for singlet oxygen elevated cancer therapy”，设计了一种纳米凝胶，通过表面磷酸酶触发了铁氧化物纳米粒子周围寡肽的自组装，以模拟产生的中性粒细胞溶酶体。本研究使用的肝癌PDX小鼠模型由南模生物提供。

2019年1月16日，同济大学王启刚教授团队在Nature Communications上发表题为“**Cascade enzymes within self-assembled hybrid nanogel mimicked neutrophil lysosomes for singlet oxygen elevated cancer therapy**”，设计了一种纳米凝胶，通过表面磷酸酶触发了铁氧化物纳米粒子周围寡肽的自组装，以模拟产生的中性粒细胞溶酶体。超氧化物歧化酶(SOD)和氯过氧化物酶(CPO)在生物激发纳米凝胶中的级联反应可以将肿瘤组织中的活性氧转化为次氯酸(HClO)和单线态氧( $^1O_2$ )，可以治疗没有外部能量激活的肿瘤。

**本研究中使用的肝癌PDX小鼠模型由南模生物提供。**

活性氧(reactive oxygen specie, ROS)是分子氧被单电子还原后生成的化学性质活泼的氧代谢产物及其衍生物的总称，包括羟基自由基( $\cdot OH$ )、超氧阴离子( $O_2^{\cdot -}$ )、单线态氧( $^1O_2$ )和过氧化氢( $H_2O_2$ )等。作为细胞代谢中不可避免的产物，早前ROS一直被认为具有致DNA损伤和致癌效应，即与肿瘤的发生、发展密切相关。越来越多的研究发现ROS也能够通过介导多种信号通路以促进细胞凋亡、细胞坏死以及自噬性细胞死亡等方式发挥抗肿瘤作用。因此，**可以通过调节肿瘤细胞ROS水平使其突破磷脂过氧化、DNA损伤以及蛋白质氧化的临界值，从而引起肿瘤细胞的死亡。**

中性粒细胞作为向肿瘤组织迁移的第一道天然免疫细胞，可以立即杀死异常细胞，激活长期特异性的适应性免疫反应。因此，酶介导中性粒细胞的活性氧(ROS)升高是一种很有前途的肿瘤免疫治疗策略。

随着纳米技术的不断发展，已经发现很多纳米材料可模拟天然抗氧化酶或促氧化剂的活性而被用于调控各种细胞内的ROS水平。

**在这项研究中，研究人员通过以模拟中性粒细胞溶酶体的形式，将超分子纳米凝胶结构中的级联超氧化物歧化酶(SOD)和CPO作为模拟中性粒细胞溶酶体，将肿瘤微环境转化为有相对较高水平的ROS，从而构建出多功能SOD/CPO负载纳米凝胶体系(SCNG)用于肿瘤治疗。**

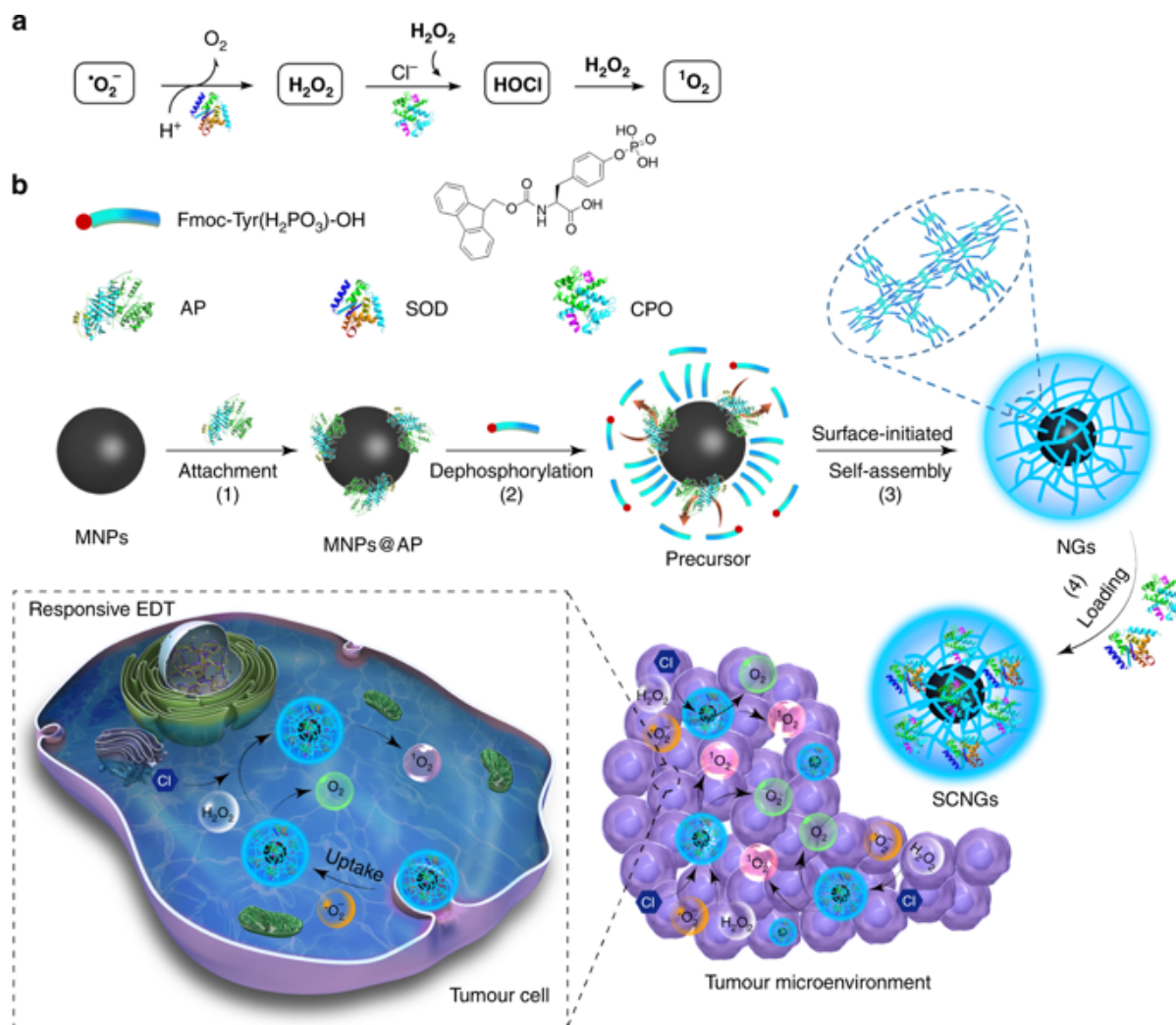


图1. SCNG系统及EDT机制。a) 采用电子顺磁共振(Electron Paramagnetic Resonance, EPR)技术, 定性检测和验证SCNGs中级联SOD/CPO通过SOD将 $\text{O}_2\text{O}_2$ 催化成 $\text{H}_2\text{O}_2$ , 获得的 $\text{H}_2\text{O}_2$ 和内源 $\text{H}_2\text{O}_2$ 通过 CPO最终转化为 $^1\text{O}_2$ 。 b) SCNG的制备与作用过程。 研究人员提出一个假设: 酶动态疗法 (enzyme dynamic therapy, EDT), 它充分利用肿瘤区域的酶促反应, 可以可控地产生 $^1\text{O}_2$ 来治疗癌症。

SCNG系统中超分子水凝胶基质可通过其蛋白质样结构的非共价固定和保护来减轻酶蛋白质的降解, 确保高结构稳定性和酶促活性以进行有效催化。混合纳米凝胶中的级联SOD/CPO则赋予SCNGs优异的ROS敏感性和显著促进肿瘤细胞氧化应激的能力。CPO可以将 $\text{H}_2\text{O}_2$ 转化为肿瘤细胞中的 $^1\text{O}_2$ , 而SOD可以消耗内源性 $\text{O}_2\text{O}_2$ 以增加内源性 $\text{H}_2\text{O}_2$ 水平, 以供给CPO或杀死肿瘤细胞。

### 体外SCNGs对肿瘤细胞的促凋亡效果

对HepG2细胞的体外结果表明, SOD和CPO在SCNG中的级联反应可以极大地增强细胞内ROS活性, 从而诱导大剂量的细胞毒性。而对正常细胞 (HL-7702) 的毒性作用可忽略不计。

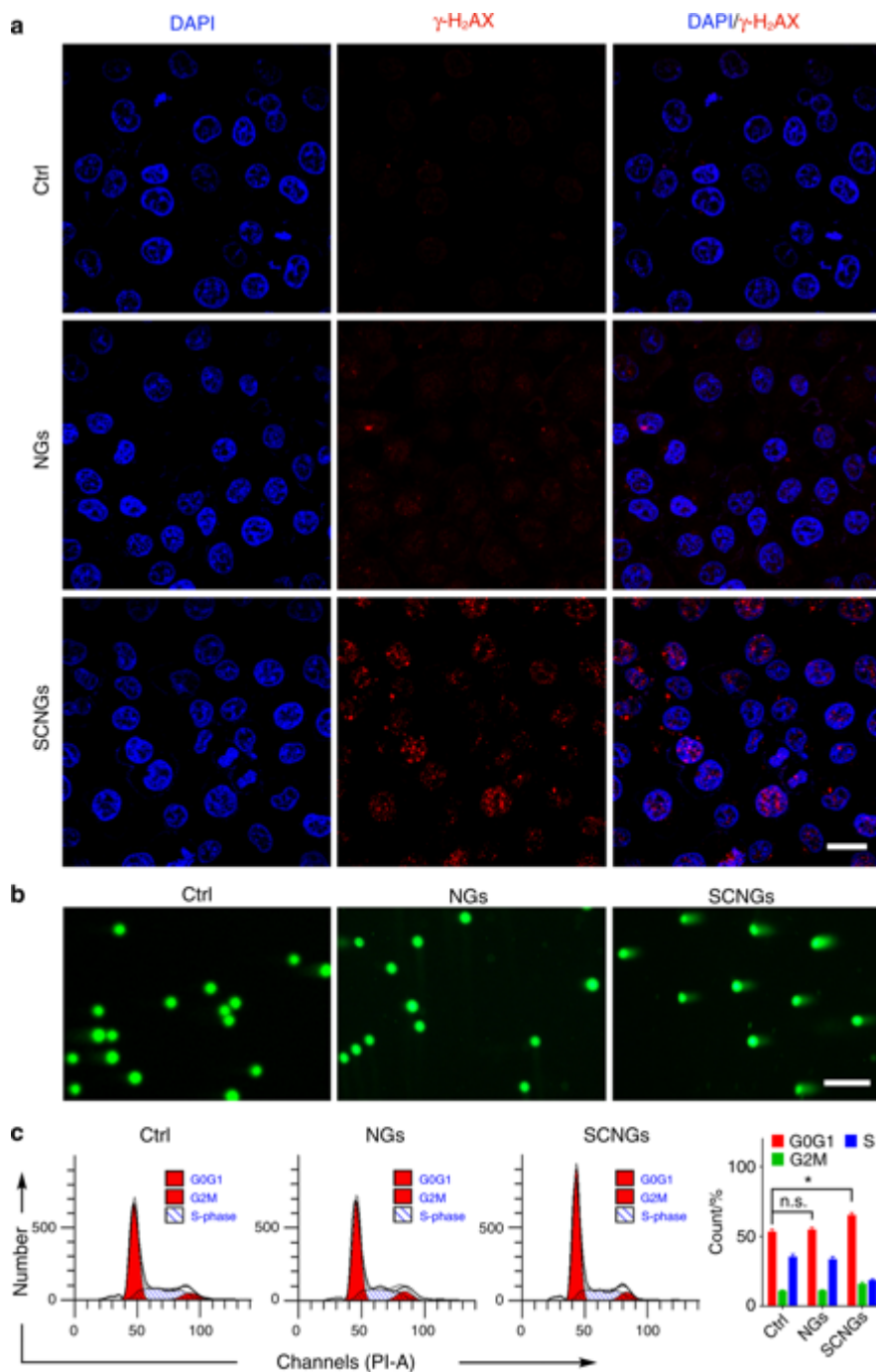


图2. EDT诱导肿瘤细胞凋亡。a) 用 $\gamma$ H2AX作为DNA损伤的Marker, 红色荧光表明SCNGs处理后 $^1\text{O}_2$ 引起的HepG2细胞DNA损伤。b) 中性彗星分析法检测不同处理组HepG2细胞中细胞损伤情况。c) PI染色FACS分析SCNGs处理对细胞周期的影响。

### 体内SCNGs对实体瘤的抑制效果

在HepG2细胞裸鼠荷瘤模型和HCC PDX小鼠模型上的体内实验进一步证明肿瘤微环境响应性SCNGs可以显著抑制肿瘤增殖并增强肿瘤细胞/组织的凋亡。使用荧光探针 (DCFH-DA、SOSG和APF) 进一步分析组织病理学, 结果表明SCNGs可以有效地上调ROS和 $^1\text{O}_2$ 水平, 以实现响应性和有效的EDT。

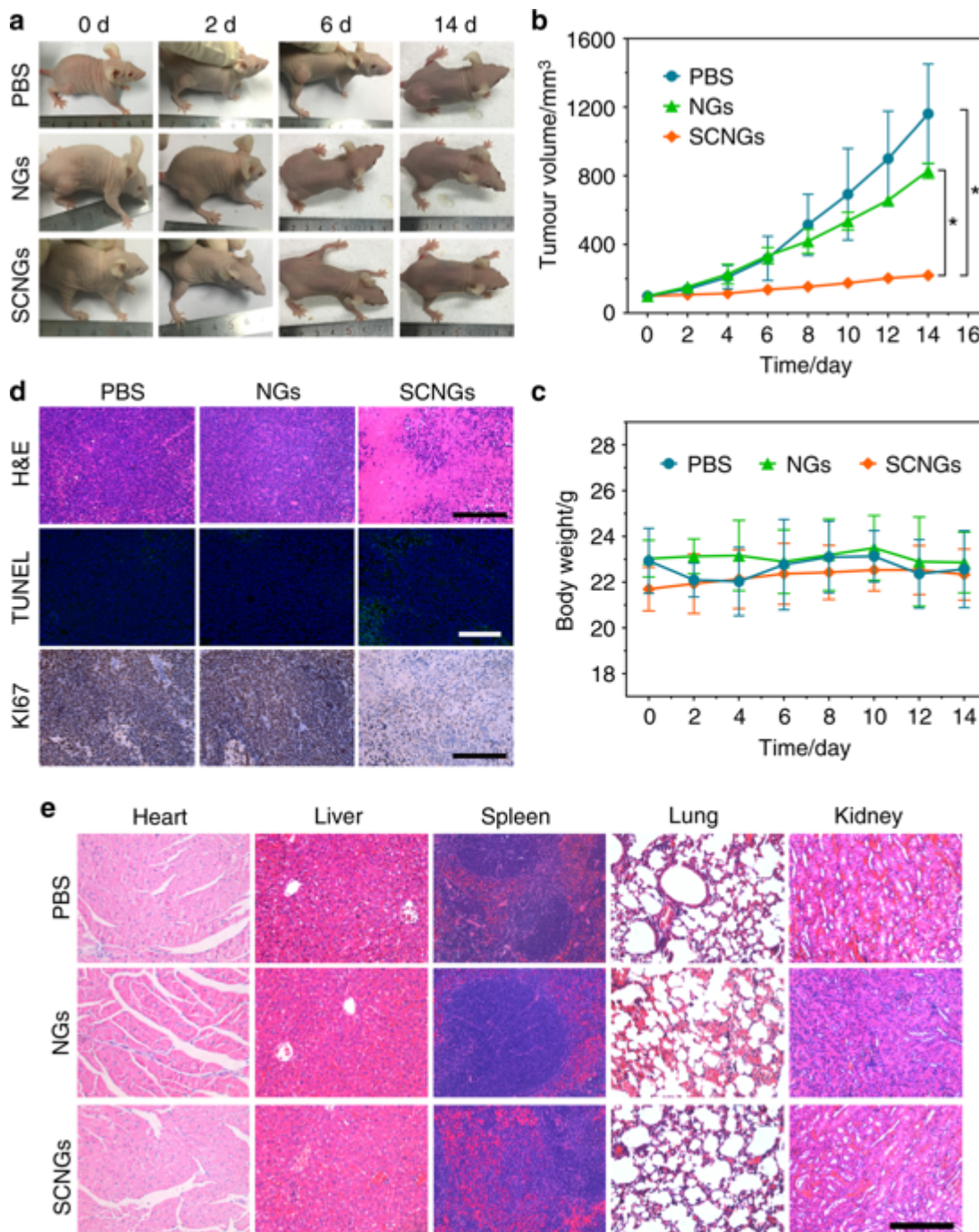


图3. HepG2荷瘤小鼠模型中EDT的治疗作用。a) 通过静脉注射SCNGs实验组与对照组荷瘤小鼠第0、2、6、14天的照片。剂量: PBS (100 $\mu$ l), NG (100 $\mu$ l, 5mg/ml), SCNG (100 $\mu$ l, 5 mg/ml)。14天内SCNGs实验组与对照组小鼠的相对肿瘤体积 (b) 和体重 (c) 变化曲线。d) 处理14天后肿瘤组织的组织病理学分析 (H&E染色, TUNEL和KI-67测定)。e) 处理14天后, 对每组小鼠的主要器官进行H&E染色。

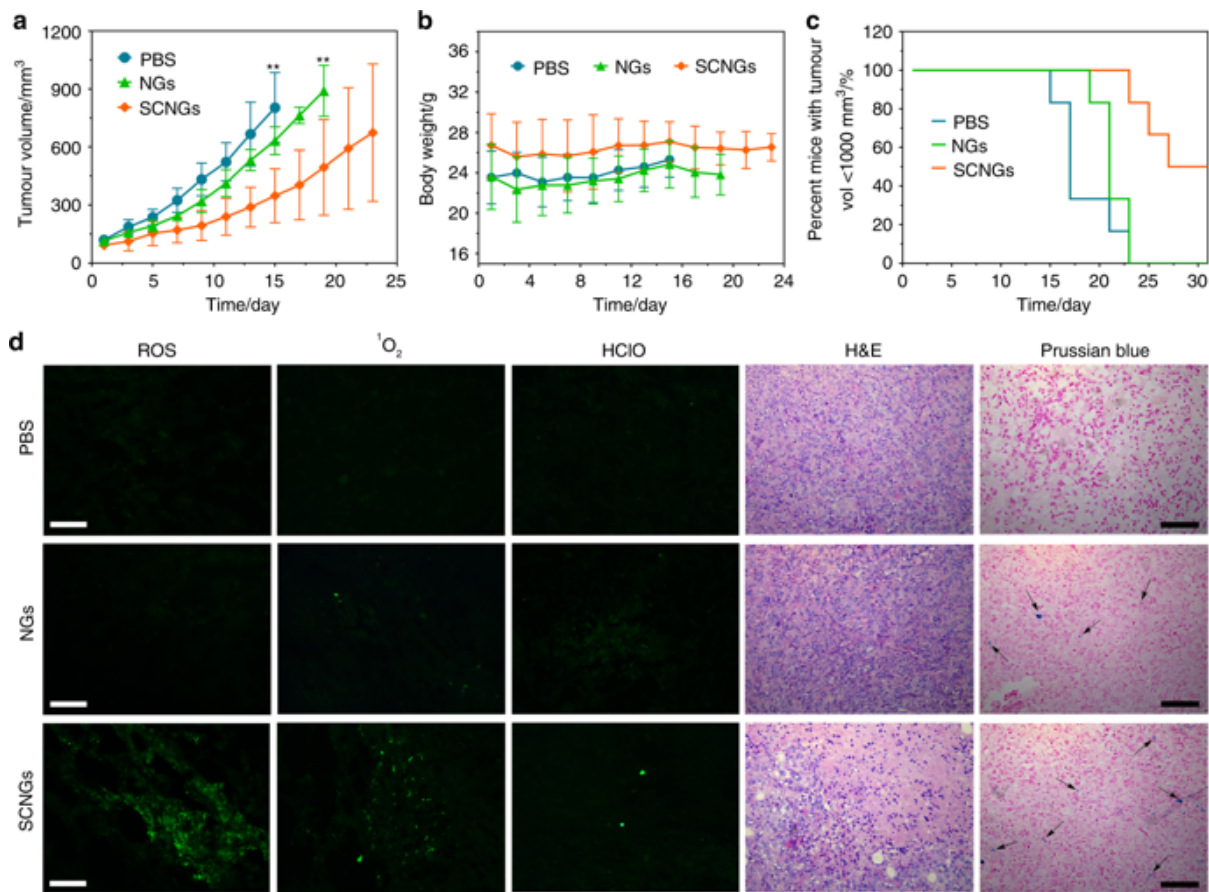


图4. HCC PDX小鼠模型上的体内EDT治疗作用。每组小鼠的相对肿瘤体积 (a)，体重 (b) 变化曲线和相应的存活百分比 (c)。剂量：PBS (100 $\mu$ l)，NG和SCNG (100 $\mu$ l, 5 mg/ml)。d) HCC PDX肿瘤组织的组织病理学分析：ROS，<sup>1</sup>O<sub>2</sub>，HClO，H&E和普鲁士蓝染色。

南模生物自主构建的60种肝癌PDX模型，成功复制了病人肿瘤的异质性，保留了原发瘤的表型特征，为珍贵肿瘤样本的保存和传代提供了载体。该模型能够让您在不同的临床背景下为药物疗效及分析作出快速测试，为新药开发和针对病人个性化治疗靶向制剂的预测提供可靠工具。

更多肿瘤模型请点击[此处](#)查看。