

上海药物所构建三元协同纳米粒

2023-09-13 来源: 上海药物研究所

【字体: 大 中 小】



肿瘤微环境中，以肿瘤细胞和抑制性免疫细胞为节点构成了复杂的免疫抑制网络。各节点之间的信号传递由细胞因子、趋化因子和代谢产物介导。不同的免疫抑制细胞如髓源抑制细胞 (MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 和调节性T细胞 (Treg) 之间相互促进，并抑制NK细胞和细胞毒性T细胞的作用。免疫疗法已在临床上用于治疗三阴性乳腺癌，但由于肿瘤免疫抑制微环境的代偿调节和药物的非靶向分布，使免疫疗法的效果仍有限。

9月10日，中国科学院上海药物研究所李亚平课题组在《美国化学学会-纳米》(ACS Nano) 上，发表了题为*Breaking tumor immunosuppressive network by regulating multiple nodes with triadic drug delivery nanoparticle*的研究论文。该研究构建了具有级联酸敏感的三元协同纳米粒。三元协同纳米粒可同时重编程TAM、抑制MDSC和阻断PD-1/PD-L1通路，以TAM、MDSC、CD8+ T细胞为直接调节靶点，利用瘤内免疫网络的串扰实现对NK细胞、树突状细胞和Treg的间接调节，从而全面激活固有和适应性抗肿瘤免疫应答。

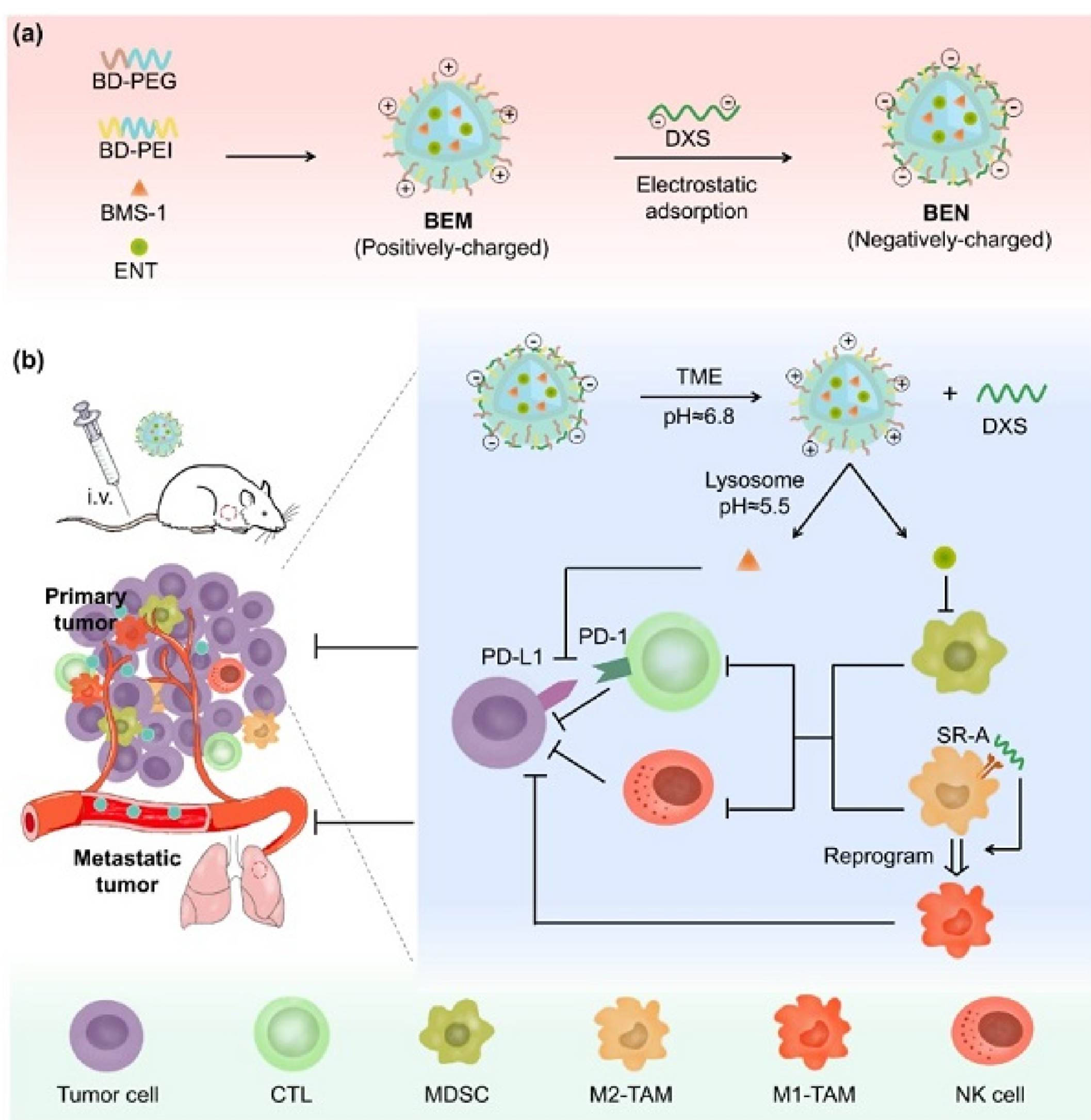
该研究合成了pH敏感的两亲性聚(β-氨基酸)衍生物，并用其构建了共递送MDSC抑制剂恩替诺特(ENT)和PD-1/PD-L1抑制剂BMS-1的胶束(BEM)。进一步，该工作将BEM与清道夫受体A(SR-A)的配体硫酸葡聚糖(DXS)通过静电吸附形成复合纳米粒BEN。BEN具有级联酸敏感性，即在pH 7.4时稳定、pH 6.8时DXS外壳脱落、pH 5.5时胶束解离。

研究发现，BEN可以实现有效的CAPIR(循环、蓄积、渗透、摄取、释放)过程。带负电的BEN在体内血液循环中保持稳定，有效延长药物半衰期，并通过被动靶向作用在肿瘤部位蓄积。在肿瘤弱酸性微环境中，DXS从BEN上解离，阻断TAM上的SR-A并诱导其向促炎的M1型分化。暴露出的BEM带正电，利于瘤内渗透和细胞摄取。在溶酶体的酸性环境中，载体聚合物由两性变成亲水性，导致BEM解离，释放出BMS-1和ENT以阻断PD-1/PD-L1和抑制MDSC。

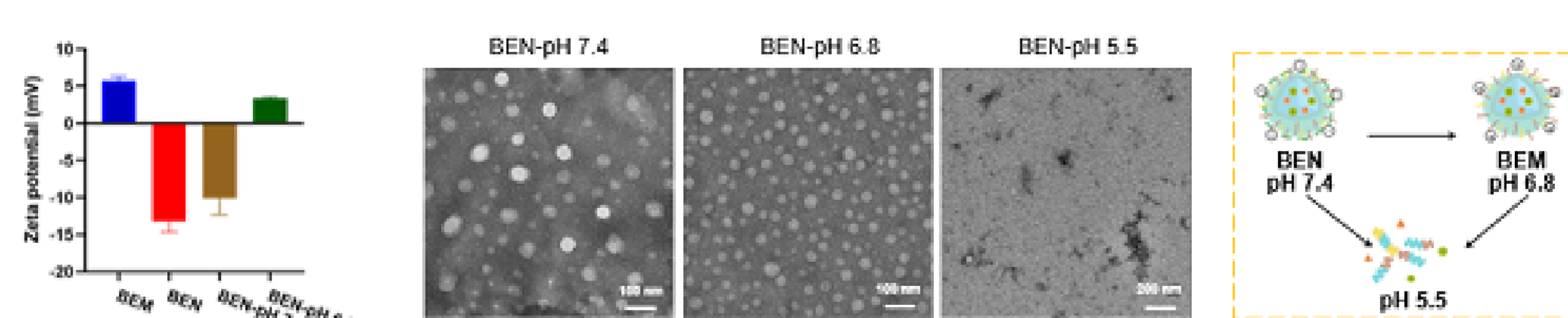
此外，在三种免疫调节药物的协同作用下，BEN重塑肿瘤免疫微环境，提高瘤内巨噬细胞M1/M2比例、NK细胞数量和CD8+ T细胞数量，下调MDSC和Treg，有效激活固有和适应性抗肿瘤免疫反应，并诱导抗肿瘤免疫记忆，从而抑制肿瘤的生长、转移和复发。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、山东省自然科学基金和上海市“扬帆计划”等的支持。张江实验室国家蛋白质科学研究(上海)设施和上海药物所冷冻电镜研究中心在实验中予以支持。

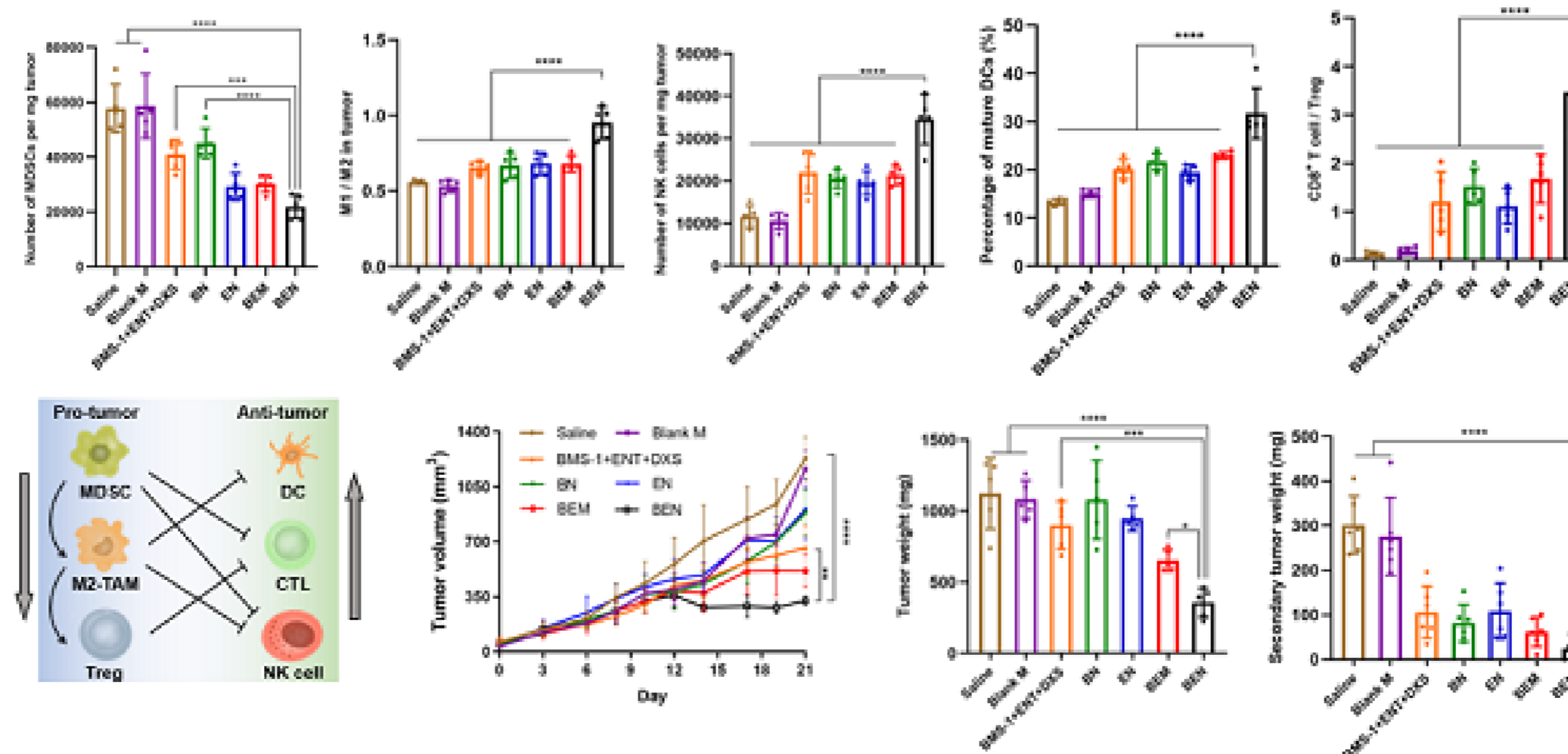
论文链接



三元协同纳米粒BEN调节肿瘤免疫微环境治疗三阴性乳腺癌



BEN具有级联酸敏感性



BEN通过调节肿瘤免疫微环境抗肿瘤

责任编辑: 侯茜 打印 更多分享

» 上一篇: 国家纳米中心在预防CAR-T诱导的细胞因子释放综合征方面获进展
» 下一篇: 科学家开发出用于肿瘤治疗的溶酶体纳米碱化剂



扫一扫在手机打开当前页

