



当前位置: 首页 (../..)/>科研进展 (../)

国家纳米科学中心等mRNA肿瘤免疫临床前研究中取得进展

发布时间: 2021-06-24 | 【打印】 【关闭】

近日, 国家纳米科学中心、中国医学科学院、美国哈佛医学院合作在mRNA药物与肿瘤免疫治疗研究中取得重要进展。相关研究成果以 *Reactivation of the tumor suppressor PTEN by mRNA nanoparticles enhances antitumor immunity in preclinical models* 为题, 发表在 *Science Translational Medicine* (2021, DOI: 10.1126/scitranslmed.aba9772) 上并选为当期封面文章。

恶性肿瘤是目前全球生命健康领域面临的巨大挑战之一, 2020年全球因肿瘤而死亡的人数超过1000万人。传统的治疗方法主要有手术治疗、化疗、放疗、靶向治疗等, 但这些治疗手段均存在较大的限制或弊端。免疫治疗可以通过激活免疫系统, 抑制免疫负调控因子, 增强免疫细胞实现对肿瘤的识别和杀伤, 从而有效清除肿瘤。靶向免疫检查点是肿瘤免疫治疗的有效策略之一, 单抗药物PD-1/PD-L1、CTLA-4等已经在多种肿瘤包括黑色素瘤、肺癌、结直肠癌等实体瘤中取得显著的临床疗效。然而, 这些疗法的患者应答率不是很理想只有10-30%, 甚至某些“冷”肿瘤, 如去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC), PD-1/PD-L1等单抗药治疗几乎没有效果。此外, 有限的响应患者群体在治疗一段时间后出现适应性或获得性耐药现象。因此, 肿瘤免疫治疗面临的重大挑战是如何提高免疫检查点抑制剂的患者应答率, 降低耐药性, 推动免疫检查点疗法在不同肿瘤中应用, 使更多的肿瘤患者受益。

针对以上亟需解决的科学难题, 研究团队从调控肿瘤免疫微环境出发, 通过系统分析肿瘤突变基因, 发现PTEN与肿瘤发生发展密切相关。最近的临床研究表明PTEN与T细胞的实体瘤浸润和免疫检查点疗法应答性紧密相关。PTEN的缺失导致肿瘤免疫抑制性细胞的富集, 形成肿瘤免疫抑制性微环境。结合mRNA和纳米技术, 构建了负载编码PTEN蛋白的mRNA纳米药物。该纳米药物可以高效的将外源PTEN mRNA递送至肿瘤部位并成功恢复PTEN的抑癌功能, 诱导肿瘤细胞免疫原性死亡。该mRNA纳米药物

在不同的肿瘤模型（黑色素瘤移植瘤、前列腺癌原位肿瘤及转基因小鼠模型）中均表现出优异的治疗效果和较好的安全性，PTEN mRNA 纳米药物成功的修复肿瘤缺失或突变的PTEN蛋白功能并实现逆转肿瘤免疫抑制微环境，提高肿瘤细胞对PD-1单抗响应，最终展现出提高的抗肿瘤免疫治疗效果。

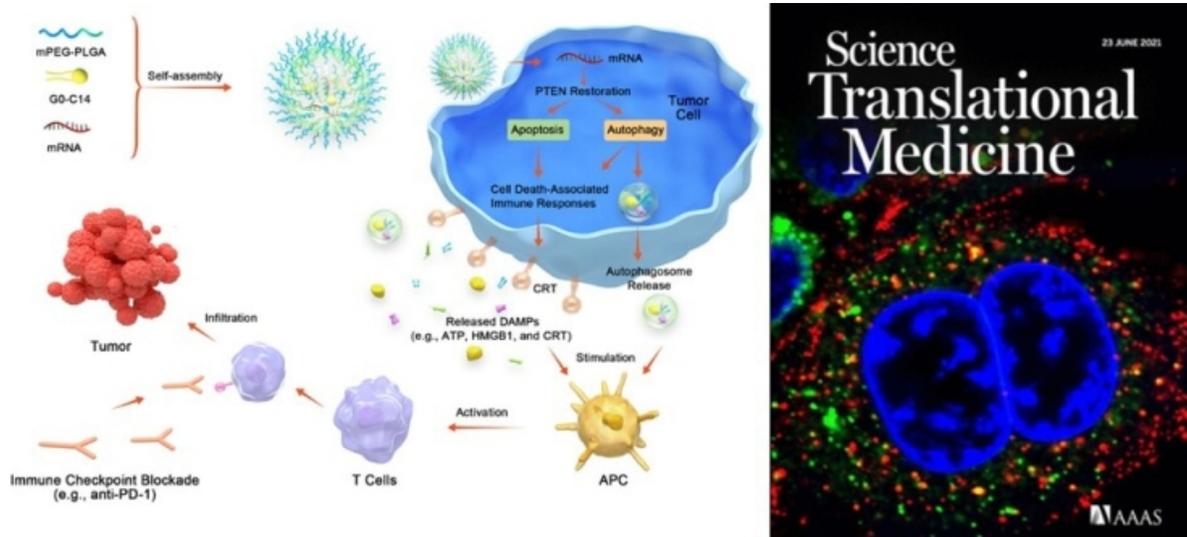


图1. 新型PTEN mRNA纳米药物与免疫检查点抑制剂联合疗法临床前研究

此项工作是由中美多方研究机构共同完成的，结合了中方课题组在载体材料（*Nat. Commun.* 2018, 9, 1802; *Nano Lett.* 2019, 19, 2968-2978）和肿瘤免疫调控治疗（*Biomaterials* 2016, 112, 153-163; *ACS Nano* 2019, 137, 7568-7577），以及美方课题组在mRNA设计和递送（*Sci Transl. Med.* 2019, 11, eaaw1565; *Nat. Biomed. Eng.* 2018, 2, 850-864; *Theranostics* 2020, 10, 281）的前期工作，双方共同发展了新型mRNA药物和肿瘤免疫治疗连用策略。该项研究成果为肿瘤抑癌基因缺失导致的治疗效果不佳以及免疫检查点疗法耐受提供全新思路，临床前研究结果表明该mRNA抗肿瘤药物有望实现临床转化。

哈佛医学院博士后研究员林耀新博士（现为国家纳米科学中心研究员）和国家纳米科学中心王羿博士为该文章的共同第一作者。国家纳米科学中心王浩研究员，中国医学科学院梅林教授，美国哈佛医学院Omid Farokhzad, Jinjun Shi教授为共同通讯作者。

原文链接：<https://stm.sciencemag.org/content/13/599/eaba9772.full> (<https://stm.sciencemag.org/content/13/599/eaba9772.full>)。

理事单位 (<http://www.nanoctr.cas.cn/lstdw2017/>) |

机构设置 (<http://www.nanoctr.cas.cn/jgsz2017/>) |

挂靠单位 (<http://www.nanoctr.cas.cn/gkdw2017/>) |

博士后流动站 (<http://www.nanoctr.cas.cn/bshldz2017/>) |

招生咨询 (<http://edu.nanoctr.cas.cn/zs/dsjs/>) |

主任信箱 (<http://www.nanoctr.cas.cn/zrxx2017/>) |

违纪违法举报 (<http://www.nanoctr.cas.cn/xfjb/>) |

友情链接 (<http://www.nanoctr.cas.cn/xglj/yqlj2017/>)



(<http://www.cas.cn/>)

版权所有 © 2017-2018 国家纳米科学中心 京ICP备05064431号-1 (<https://beian.miit.gov.cn/>) 京公网安备: 110402500013

地址: 北京市海淀区中关村北一条11号 邮编: 100190

电话: 010-62652116 传真: 010-62656765 Email: webmaster@nanoctr.cn

