



面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

[首页](#)[组织机构](#)[科学研究](#)[成果转化](#)[人才教育](#)[学部与院士](#)[科学普及](#)[党建与科学文化](#)[信息公开](#)

首页 > 科研进展

铁蛋白-核酸递送系统增强肿瘤免疫治疗研究取得进展

2022-08-03 来源：生物物理研究所

【字体：大 中 小】



语音播报



铁蛋白是存在于人体细胞中的储铁蛋白，具有独特的壳-核结构，外壳由24个亚基自组装形成蛋白笼，内腔能以水铁矿形式储存铁。2012年，中国科学院院士、中科院生物物理研究所研究员阎锡蕴团队发现人重链铁蛋白（Human heavy chain ferritin, HFn）识别肿瘤标志分子——转铁蛋白受体1（TfR1/CD71），随后，又发现铁蛋白笼上存在温度可控的小分子药物通道。这些重要发现赋予铁蛋白作为肿瘤靶向药物载体的优良性能，包括对小分子药物的高效装载能力和针对肿瘤相关疾病的靶向治疗能力。

然而，基于铁蛋白作为核酸载体的开发却囿于其蛋白结构的天然负电性，这使得同样带负电的核酸药物难以装载其中。为此，研究人员基于对铁蛋白结构的分析，选择性对铁蛋白内表面负电氨基酸进行正电突变，构建了内腔正电的载核酸铁蛋白载体。该新型铁蛋白载体实现了对Toll样受体核酸配体的有效装载，并且有效增强了抗肿瘤免疫治疗。相关研究成果于近日在线发表在Nano Today上。

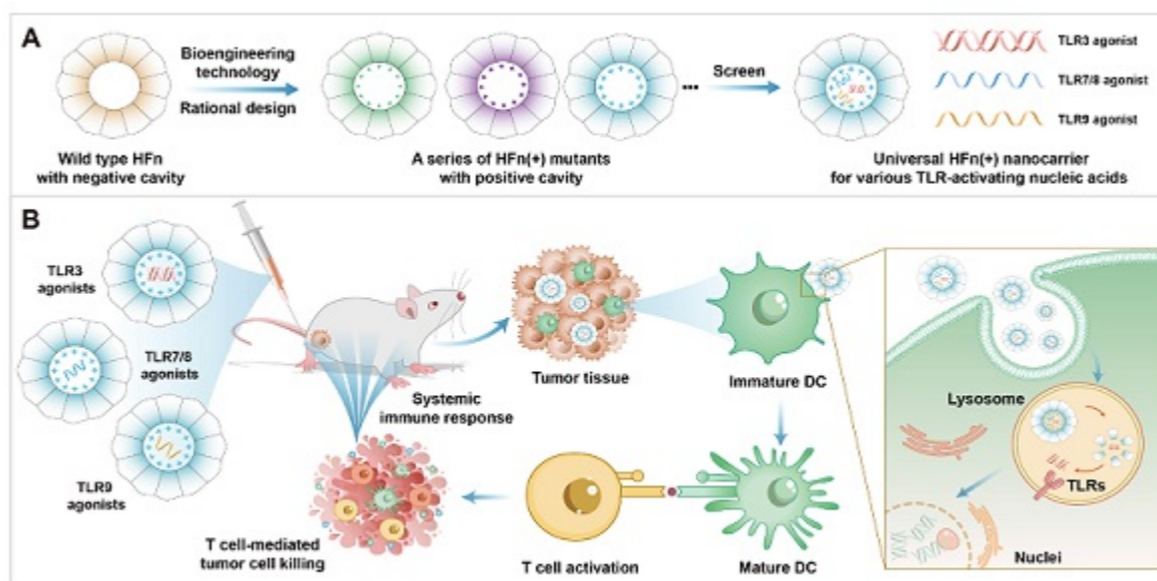
近年来，核酸药物凭借着治疗靶点明确、持久高效等特点，在肿瘤治疗中凸显出传统药物不可取代的优越性。免疫治疗是继手术、放疗、化疗等传统方法后快速发展的新一代肿瘤疗法。其中，Toll样受体（TLR）是肿瘤免疫激活的有效靶点之一。然而，由于核酸结构特性，胞内TLR的激活配体却面临着体内递送问题，如结构不稳定易被核酸酶降解、亲水性和负电性使其难以透过细胞膜被细胞摄取、外源性核酸分子的免疫原性引发机体免疫识别清除等，限制了其转化和应用。目前，研究人员已开发出多种核酸载体，但这些载体材料潜在的安全性问题却也令人担忧。例如，阳离子脂质体/聚合物表面的高阳离子容易导致细胞膜破裂引起机体细胞损伤、病毒载体中病毒蛋白的致癌性和生物毒性风险、合成材料的免疫原性及体内代谢问题。因此，具有高生物相容性的铁蛋白是极具潜力的核酸药物载体材料。

为了解决天然铁蛋白负电性对核酸装载的限制，相关研究尝试对铁蛋白进行正电修饰以提高其核酸亲和力。但是，铁蛋白外表面改造存在引发免疫原性的风险，而内表面融合正电肽存在占据内腔空间进而降低核酸装载量的问题。鉴于此，研究团队基于铁蛋白结构分析，通过基因工程设计，以点突变的方式针对性将位于铁蛋白内表面的负电氨基酸替换为正电氨基酸，构建了一系列具有不同突变位点和数目的内腔正电铁蛋白。通过核酸装载能力的系统性评估，从中优



选具有高稳定性和核酸装载能力的铁蛋白突变体 (E61K/E64R/E140K/E147K) 作为核酸载体。实验结果表明, 该铁蛋白载体对不同类型TLR (TLR3、TLR7/8和TLR9) 核酸配体都表现出普适且高效的装载能力, 显著改善TLR核酸配体的体内外递送效率, 实现高效的细胞摄取、特异的胞内定位和增强的免疫激活作用。此外, 铁蛋白载体独特的笼状空间结构为多功能免疫治疗提供了一体化平台。在铁蛋白载体内部装载TLR9核酸配体CpG作为免疫佐剂的基础上, 研究人员进一步在其外表面化学偶联光动力光敏剂二氢卟吩作为肿瘤免疫原性死亡的诱导剂以实现协同免疫。在荷瘤小鼠模型中, 基于铁蛋白载体的免疫联合治疗有效激活了系统性抗肿瘤免疫响应, 显著抑制了双侧瘤生长及远端转移的发生。更重要的是, 铁蛋白载体在体内外都表现出良好的生物安全性。该研究不仅拓宽了铁蛋白药物载体的载药谱, 还为高效递送核酸药物提供了新策略。

[论文链接](#)



铁蛋白-核酸递送系统及其增效抗肿瘤免疫的示意图

责任编辑: 江澄 打印 更多分享

- » 上一篇: 甘草族分类与进化研究获进展
- » 下一篇: “反伽伐尼反应”和二氧化碳转化研究获进展



扫一扫在手机打开当前页



© 1996 - 2022 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号-1 京公网安备110402500047号 网站标识码bm48000002

地址：北京市西城区三里河路52号 邮编：100864

电话：86 10 68597114（总机） 86 10 68597289（总值班室）

编辑部邮箱：casweb@cashq.ac.cn

