纳米材料在肿瘤免疫治疗中的应用

范亲, 汪超*

苏州大学功能纳米与软物质研究院, 江苏省碳基功能材料与器件重点实验室, 苏州 215123

* 联系人, E-mail: cwang@suda.edu.cn

收稿日期: 2019-09-30; 接受日期: 2019-11-11; 网络版发表日期: 2020-06-29

国家自然科学基金青年科学基金(批准号: 31900988)资助

摘要 癌症免疫疗法已经成为继手术疗法、放疗、化疗和靶向治疗后的第五大主流疗法, 取得了令人瞩目的成果. 然而, 鉴于临床疗效和安全性问题, 免疫疗法仍面临着许多挑战. 借助生物材料构建智能纳米递释系统用于研究新型疫苗和靶向药物, 有效地减小了癌症免疫疗法的毒副作用并提高了疗效. 本文概述了癌症免疫疗法的发展过程, 综述了近年来纳米材料在癌症免疫疗法中的研究进展, 并展望了纳米材料在癌症免疫治疗方面所面临的机遇和挑战.

关键词 免疫疗法, 纳米材料, 纳米医学, 疫苗

癌症免疫疗法是一个新兴的研究领域, 正在改变人们关于癌症治疗的思维方式. 免疫疗法利用机体的免疫系统对抗癌症. 免疫系统是由器官、组织和细胞以及其产生的相关物质所组成的复杂网络. 免疫系统的目的之一是清除体内的微生物(细菌)和异常细胞(癌细胞). 免疫疗法使用不同的途径来增强免疫系统以更好地杀死癌细胞, 例如嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)和免疫检查点抑制剂疗法. James P. Allison 和 Tasuku Honjo 凭借在免疫检查点阻断疗法上的突出贡献获得了2018年诺贝尔生理学或医学奖. 近年来, 免疫疗法受到了人们极大的关注, 大量人力物力被投入到癌症免疫疗法的研究中^[1].

经过多年的发展, 癌症免疫疗法主要可以分为免疫调节剂疗法、免疫检查点阻断疗法、过继性免疫疗法和肿瘤疫苗免疫疗法4个方面^[2](表1). 免疫调节剂疗

法主要是指利用白介素、干扰素、功能性多糖及多肽等活性成分产生非特异性的免疫调节作用以提高机体的免疫功能, 从而激活抗肿瘤免疫反应. 免疫检查点阻断疗法是指通过阻断癌细胞和其对应的配型功能蛋白的结合来促进机体免疫细胞对肿瘤的识别, 经典的免疫检查点通路有CTLA-4与CD80/CD86和PD-1与PD-L1/PD-L2. 目前, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经批准了6种免疫检查点抑制剂用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌和霍奇金淋巴瘤等多种恶性肿瘤^[3]. 近两年内, 中国已经上市了6种PD-1药物, 其中包含了4种国产抗体, 分别为特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗及替雷利珠单抗. 过继性细胞疗法主要是将供体的免疫细胞输送给患者, 从而提高患者的免疫功能, 有效杀死体内肿瘤. CAR-T是研究最为广泛的肿瘤免疫细胞疗法之一^[4], 该方法通过在体外对患者的T细胞进行特异性

引用格式: 范亲, 汪超. 纳米材料在肿瘤免疫治疗中的应用. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 793–803

Fan Q, Wang C. Engineering nanobiomaterials for cancer immunotherapy (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 793–803, doi: [10.1360/SSV-2019-0215](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0215)

表 1 国内外上市的抗癌免疫药物

Table 1 Clinically approved anti-cancer immune drugs

类型	靶点	药物	商品名	公司	首批日期
免疫检查点阻断疗法	CTLA-4	Lpilimumab	Yervoy	Bristol-Myers Squibb	2011/3
	PD-1	Pembrolizumab	Keytruda	Merck Sharp & Dohme	2014/09
	PD-1	Nivolumab	Opdivo	Bristol-Myers Squibb	2014/12
	PD-1	Toripalimab	Tuoyi	Shanghai Junshi Biosciences	2018/12
	PD-1	Sintilimab	Tyvyt	Innovent Biologics and Eli Lilly	2018/12
	PD-1	Camrelizumab	AiRuiKa	Jiangsu HengRui Medicine	2019/5
	PD-1	Tislelizumab	Baize'an	Beigene	2019/12
	PD-L1	Atezolizumab	Tecentriq	Roche	2016/5
	PD-L1	Avelumab	Bavencio	Emanuel Merck, Darmstadt and Pfizer	2017/3
	PD-L1	Durvalumab	Imfinzi	AstraZeneca	2017/5
嵌合抗原受体T细胞免疫疗法	CD19	Tisagenlecleucel	Kymriah	Novartis	2017/8
	CD19	Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Kite Pharma	2017/10
树突状细胞疗法	PAP	Sipuleucel-T	Provenge	Dendreon	2010/4
其他	CD19/CD3	Blinatumomab	Blinicyto	Amgen	2014/12
	CSF	Talimogene laherparepvec	Imlygic	Amgen	2015/10

地基因改造, 赋予T细胞识别肿瘤细胞表面特定蛋白的能力, 从而使其有效发现和杀伤癌细胞, 改造后的T细胞经扩增后回输给病人. 该细胞疗法能精准杀伤多种恶性血液肿瘤, 治疗效果更持久. 肿瘤疫苗是利用肿瘤相关抗原物质刺激机体产生特异性细胞免疫和体液免疫的一种方式, 能有效地预防肿瘤的发生、扩散和复发.

尽管激活机体免疫功能来消灭癌细胞有广阔的前景, 然而传统免疫疗法在治疗时也暴露出许多不足, 限制了其进一步的临床应用, 如免疫检查点阻断疗法的响应率较低, 仅对部分病人有效. 使用免疫疗法容易产生细胞因子风暴等毒副作用, 破坏机体的稳态, 使得过度活化的免疫细胞攻击机体正常的细胞和器官, 威胁病人的生命^[5]. 如何在提高肿瘤免疫治疗效果的同时减小毒副作用是未来免疫疗法的发展重点之一. 由生物材料构建的纳米递释系统为提高肿瘤免疫治疗的效果提供了一种新方式^[6]. 纳米递释系统能改变原药的分布行为, 提高药物的靶向效果, 实现对药物的时空控制, 使药物在病灶部位富集, 提高局部药物浓度并减少脱靶作用, 持续有效地减少免疫毒性. 纳米

载体是目前研究最广泛的肿瘤靶向递释材料, 主要包括聚合物纳米颗粒、脂质体、胶束和纳米凝胶等^[7,8]. 本文旨在概述近年来纳米材料在癌症免疫治疗中的研究进展, 探讨如何构建更加安全有效的癌症免疫疗法, 并展望癌症免疫疗法的应用前景.

1 纳米递释系统用于免疫调节剂的递送

纳米递释系统因其优越的物理化学性质, 已经被应用于癌症治疗^[9]. 纳米尺寸的材料能够通过被动和主动的方式滞留在肿瘤中. 被动靶向主要是利用实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention, EPR)使纳米尺寸的材料聚集在肿瘤组织中. 此外, 用肿瘤靶向配体修饰后, 能赋予纳米粒主动靶向功能, 有效地将药物递送至肿瘤局部, 减少药物对正常组织的毒性. 纳米递释系统为解决癌症免疫疗法的局限性提供了一个有效的策略^[10-12].

与传统纳米药物的肿瘤靶向不同, 免疫治疗的纳米药物除了靶向肿瘤外, 还可以靶向免疫器官和细胞, 如淋巴结及肿瘤微环境中的免疫细胞等非肿瘤细

胞^[13]. 利用特定功能性基团修饰纳米材料表面, 能使纳米粒靶向目标位点, 增加组织穿透性. 改变纳米材料物理化学性质, 如大小、形貌、柔性及电荷等, 能够使纳米材料自身具备刺激免疫细胞的功能, 促进树突状细胞的成熟, 使巨噬细胞往促炎方向极化. 经过多功能设计的逐级靶向纳米递释系统, 可在适宜的时间将一定量的免疫药物递送至目标位置并释放, 有效地提高了免疫药物的利用率, 从而在增加疗效的同时降低成本, 规避免疫相关的毒副作用. 纳米材料具有缓控释特点, 可在pH、酶和氧化还原等特定刺激下释放药物, 这显著减少了因脱靶效应和剂量过高导致的细胞因子风暴等过度免疫反应, 可用于肿瘤疫苗、抗体和细胞因子等免疫治疗药物的靶向递送^[14]. 此外, 利用纳米材料递送免疫药物能够提高免疫药物自身的药学性质, 如提高难溶药物的溶解度, 改变药物的体内分布和药动学行为, 延长免疫相关药物的作用时间.

脂质体是由两亲双分子层形成的高生物相容性纳米级脂质囊泡结构, 可作为免疫治疗药物的载体. 脂质体是最早用于临床的纳米药物递送生物材料. 最近, Wilson课题组^[15]设计了具有pH响应性的聚合物脂质体, 该脂质体主要由pH响应性甲基丙烯酸2-(二乙氨基)乙酯(2-(diethylamino) ethyl methacrylate, DEAE-MA)嵌段、疏水性甲基丙烯酸丁酯(butyl methacrylate, BMA)嵌段及中间层原位交联吡啶二硫化甲基丙烯酸乙酯(pyridyl disulfide ethyl methacrylate, PDSMA)嵌段组成, 表面修饰聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)提高囊泡的长循环时间. 特异性地将干扰素基因(*STING*)激动剂2'3'环状鸟苷单磷酸腺苷单磷酸(2'3' cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP)递送到癌细胞的细胞质中, 其可在响应性释放后刺激免疫系统. Zhang课题组^[16]报道了一种装载紫杉醇的谷氨酸盐阳离子脂质体的新型药物运载系统, 该脂质体能够搭载嗜中性粒细胞并穿越血脑屏障靶向脑部炎症部位. 基于自体免疫细胞的新型药物递释系统能够靶向手术切除脑瘤的小鼠脑内, 活化后释放中性粒细胞胞外诱捕网和脂质体, 脂质体释放紫杉醇有效地杀死残留的肿瘤细胞, 抑制肿瘤复发.

近年来, 由生物膜构建的智能纳米药物受到了广泛的关注. Lu和Zhang课题组^[17]联合报道了一种由红细胞膜包载药物的纳米晶, 它经靶向肽表面修饰后, 能提高药物的载药量, 具有长循环的效果, 该仿生纳

米递释系统对脑瘤及多种皮下移植瘤有显著的靶向治疗效果. 受衰老或受损红细胞通常会被脾脏中的免疫细胞清除的启发, 在最近的研究中, 本课题组^[18]通过将癌细胞膜与红细胞膜进行超声处理和膜融合, 构建了一种特异性靶向脾脏递送抗原的纳米红细胞囊泡. 该递释系统能够靶向脾脏抗原呈递细胞并激活T细胞免疫应答. 在小鼠的B16F10-Luc和4T1肿瘤模型中, 纳米红细胞囊泡与免疫检查点联用有效地抑制了肿瘤生长. 此外, 通过将红细胞膜与切除的肿瘤细胞膜融合得到的个性化纳米囊泡可以抑制肿瘤的复发和转移. 此外, 细胞也可以作为药物递送的载体, 借助血小板的炎症靶向和识别循环肿瘤细胞的能力, 本课题组^[19]将血小板进行特异性地改造并用于递送anti-PD-L1, 抗体能够成功靶向血液循环和手术部位的循环肿瘤细胞, 以减少术后肿瘤的复发和微转移. 在该工作的基础上, 本课题组^[20]利用anti-PD-L1工程化的血小板靶向治疗未完全消融的肿瘤, 结果显示, 载有免疫检查点抑制剂的血小板能防止消融后的肿瘤复发.

聚合物材料也是常用于构建缓控释纳米药物的生物材料^[21~23], 聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)是FDA已批准的可降解的生物相容性聚合物之一^[24], 由PLGA构建的纳米粒能够装载抗原、佐剂及免疫调节药物等. Liu课题组^[25]报道了一种基于PLGA构建的纳米疫苗, 通过预先将佐剂R837装载于PLGA纳米粒中, 再利用甘露糖修饰的癌细胞膜包裹, 所得纳米疫苗显著地刺激了抗原呈递细胞的免疫活性, 从而有效地发挥杀伤肿瘤细胞的作用. Wang等人^[26]报道了由高生物相容性的透明质酸制备的微针递送系统(图1), 该微针的设计是先将anti-PD-1和葡萄糖氧化酶装载在pH敏感的葡聚糖纳米颗粒中, 再将纳米颗粒装载入微针中. 微针能在酸性肿瘤微环境中缓慢降解并释放药物, 延长抗体的作用时间, 提高抗肿瘤免疫反应. 为了避免由材料导致的免疫原性, 越来越多的研究者开始关注自组装多肽、蛋白、核酸适配体及其他信号分子构建的纳米递释系统. 利用肿瘤切除后产生的局部炎症反应, Gu课题组^[27]用CpG DNA的滚环扩增技术构建了炎性响应的DNA纳米虫用于肿瘤术后免疫治疗, DNA纳米虫能够在肿瘤切口的炎症刺激下释放药物. 利用高生物安全性的DNA纳米虫原位递送药物, 有效改善了抗癌的免疫反应, 提高了治疗效果. 此外, 一些具有特殊形貌或者光、电和磁

图 1 用于免疫检查点抑制剂递送的智能微针递释系统。A: 载有pH响应性降解纳米粒的微针递释系统用于免疫检查点抑制剂的递送示意图; B: 阻断PD-1免疫检查点以激活免疫系统杀伤皮肤癌细胞^[26]

Figure 1 Intelligent microneedle delivery system for delivering anti-PD-1. A: Schematic of the anti-PD-1 delivered by an MN patch loaded with pH-responsive degradable nanoparticles; B: the blockade of PD-1 to activate the immune system to destroy skin cancer cells^[26]

等特性的无机纳米材料能够助力免疫疗法, 常常被用于免疫联合疗法的设计。

纳米载体还可以递送其他免疫刺激物, 如细胞因子和相关基因, 增强T细胞的抗肿瘤作用。来自美国西雅图福瑞德-哈金森肿瘤研究中心的科学家将合成纳米颗粒递送靶向CD19嵌合抗原受体的基因至体内循环的T细胞内, 显著激活了效应T细胞攻击癌细胞, 从而免去T细胞治疗在体外的工序, 有助于T细胞回输治疗的快速实施^[28]。同样地, 以蛋白质为基础的纳米颗粒也被报道用于结合T细胞表面。例如, Irvine课题组^[29]报道了一种与T细胞膜结合的蛋白质纳米凝胶。当T细胞识别抗原后, 细胞表面膜电位改变, 导致纳米凝胶携带的白介素-15在特定肿瘤微环境中持续释放。在动物实验中, 与游离白细胞介素-15相比, 回输的T细胞扩增明显扩大了16倍, 从而显著抑制了肿瘤的生长。

纳米微粒不仅能作为药物递送载体, 还可用作免疫刺激剂直接与免疫细胞相互作用。大自然中存在很多天然纳米微粒, 例如病毒样蛋白可以被研究人员设计成无感染性的新型载体, 并能高效递送药物至作用靶点。部分病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)表现

出显著的免疫刺激特性, 可以作为天然来源的抗肿瘤纳米疫苗。在黑色素瘤肺转移模型中, 空豇豆花叶病毒(cowpea mosaic virus, CPMV)使免疫应答增加, T细胞被显著活化, 从而使肿瘤消减^[30]。

2 基于纳米材料的人工抗原呈递细胞用于免疫治疗

人工细胞已被用于生物医药领域的许多方向, 例如血液灌流、细胞和干细胞疗法、血液替代品、药物递送和纳米药物等。由生物材料制备的人工细胞能被用于构建药物载体或作为有效的“武器”靶向免疫系统并产生抗肿瘤免疫反应的能力。用于构建人工细胞的仿生材料在癌症免疫治疗方面具有广阔的应用前景, 本节综述了由纳米材料构建的人工细胞在免疫疗法方面的最新研究进展。

人工抗原呈递细胞(artificial antigen presenting cells, aAPC)是一种用于癌症免疫疗法的新技术, 主要是通过将重要的信号蛋白利用微米或纳米材料呈递给T细胞来激活机体免疫功能以抵抗癌症, 从而模仿抗

原呈递细胞^[31]. 人工抗原呈递细胞的设计主要包含3个部分: (i) 具有与T细胞特异性识别相关的信号分子(MHCI和MHCII); (ii) 具有激活T细胞所需的共刺激信号, 如抗CD28单克隆抗体; (iii) 影响T细胞释放细胞因子的信号分子, 如IL-2, IL-7及IL-15等. aAPC较活细胞而言, 更易生产和保存, 能适用于多种肿瘤, 消除了工程化细胞所带来的毒性副作用, 且不受免疫抑制性肿瘤微环境的影响.

最初, 关于aAPC的研究主要是利用微米尺寸的粒子对相关免疫细胞进行离体扩增. 聚苯乙烯微粒是最早被用于体外激活T细胞的材料之一, 这种微珠的粒径约为4~5 μm . 然而, 聚苯乙烯难以被降解, 容易形成栓塞导致生物毒性. 在氧化铁核上涂覆聚苯乙烯构建磁性微珠, 能够有效地在体外对T细胞进行扩增, 并能在注射入体内之前, 利用磁性将aAPC从扩增的T细胞群中移除^[32]. 然而, 这种通过在体外大量扩增细胞再回输体内的方式, 难以保证回输后细胞的存活率和稳定性. 此外, 体外培养T细胞是一个耗时耗力的过程. 因此, 有学者通过直接注射aAPC以在体内刺激T细胞增殖模拟抗原呈递细胞功能. 例如, Durai等人^[33]将氧化铁珠扩增的T细胞用于治疗接种黑色素瘤的免疫缺陷SCID小鼠. 结果显示, 涂有黑色素瘤特异性MHCI-或II-抗原以及共刺激分子的聚苯乙烯粒子经静脉注射到小鼠体内, 能特异性地活化CD8⁺和CD4⁺T细胞, aAPCs显著延迟了肿瘤生长. 然而, aAPC治疗不能完全阻止肿瘤的生长. 此外, 微米级的粒子在体内应用时, 容易堆积在肺部, 导致微血管闭塞等严重的毒副作用.

鉴于微米级aAPC的潜在毒副作用, 纳米级aAPC获得了更高的青睐, 其尺寸以100~200 nm最佳, 能富集于淋巴结. 由纳米材料构建的体内抗原呈递系统可分为基于脂质的抗原呈递细胞、基于聚合物的抗原呈递细胞和基于无机材料的抗原呈递细胞. 脂质体有良好的生物相容性和可生物降解性, 已被广泛用于构建aAPC. Prakken等人^[34]发现, 含MHCII抗原复合物的脂质体能诱导aAPC有效地促进CD8⁺T细胞增殖. 在最近的研究中, Lu课题组^[35]报道了一种基于表面内皮糖蛋白适体构建的脂质体纳米囊泡, 该脂质体包裹小鼠干扰素诱导蛋白10(mouse interferon-inducible protein-10, mIP-10), 具有靶向小鼠肿瘤血管内皮细胞(mouse tumor vascular endothelial cells, mTECs)和增强CTL(cytotoxic T lymphocytes)的能力. 由可生物降解的聚

合物材料制备的人工抗原呈递细胞具有更好的稳定性. Kosmides等人^[36]开发了基于PLGA的人工抗原呈递细胞, 该设计旨在与检查点阻断分子anti-PD-1单克隆抗体结合. PLGA aAPC由抗原特异性MHC-1和抗CD28mAbs构建. aAPC和anti-PD-1的协同疗法增强了CD8⁺T细胞功能, 延缓了肿瘤的生长, 并延长了荷瘤小鼠的生存期, 这些功效的改善与肿瘤微环境和脾脏中PD-1表达的降低以及CD8⁺T细胞特异性增殖有关. 实验结果表明, 基于生物材料的人工免疫细胞疗法可以促进免疫联合疗法的发展. Figdor课题组^[37]构建了基于多异氰肽(polyisocyanopeptides, PIC)的aAPCs, 这种抗CD3/IL-2-功能化的PIC强烈地诱导了T细胞, 刺激T细胞的活化和增殖. PICs形成了独特的纳米级支架, 可将固定化的细胞因子有效地呈递给T细胞, 从而提供了一种强大的工具, 可改善基于细胞因子的免疫疗法, 避免产生脱靶毒性. 此外, 无机材料, 如磁性纳米粒、碳纳米管、二氧化硅颗粒等也可用于构建抗原呈递细胞. Perica等人^[38]利用表面修饰的MHC Ig二聚体和抗CD28的右旋糖酐铁纳米颗粒构建了磁性aAPCs, 磁性聚簇的纳米aAPC诱导CD8⁺T细胞特异性地激活和增殖, 显著延长了B16肿瘤小鼠的生存期, 约有50%小鼠的肿瘤完全消退.

3 基于纳米材料的联合疗法

借助纳米材料构建多功能递释系统能够将免疫疗法与手术、化疗、放疗^[39]和光疗在内的常规治疗策略相结合, 可进一步提高癌症免疫治疗的效果^[40,41]. 本节总结了近年来基于纳米技术所设计的免疫联合策略.

化疗和免疫的联合疗法已经成为临床常用的治疗方案, 能最大程度地提高恶性肿瘤的治疗效果. 利用纳米材料的载药功能, 可以同时靶向递送化学药物和免疫调节剂, 进一步提高协同作用. Zhu课题组^[42]设计了由吲哚胺2,3-双加氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和顺铂前药组建的用于卵巢癌治疗的多功能免疫-化疗纳米复合物体系. 纳米复合物被卵巢癌细胞摄取后, 能将IDO和顺铂前药同时释放出来, 顺铂前药能有效地直接杀伤肿瘤细胞, IDO能逆转免疫抑制T细胞的功能, 促进免疫细胞的活化和增殖. 除了传统的纳米递释系统外, 本课题组^[43]还报道了一种载有化疗药物

吉西他滨和免疫检查点抑制剂anti-PD-L1的肿瘤微环境响应性水凝胶支架(aPD-L1-GEM@Gel)(图2), 经注射后, 肿瘤内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)促使水凝胶支架发生降解, 释放出药物. 在该体系中水凝胶支架不仅是药物的贮库, 而且是肿瘤微环境中的ROS清除剂. 该疗法能提高肿瘤微环境的敏感度, 在B16F10黑色素瘤小鼠模型中, 用aPD-L1-GEM@Gel治疗的小鼠中有50%存活60天以上. 此外, 该体系对低免疫原性的4T1模型也具有明显消退肿瘤的作用. 本课题组还在肿瘤手术切除模型上进行了考察, 结果表明, 该疗法能够显著抑制肿瘤复发. 该局部免疫联合疗法能有效地抑制肿瘤的发展, 并可规避系统给药的毒副作用.

放射疗法主要是利用强能量的射线对恶性肿瘤进行局部治疗的方法^[44]. 由放射治疗释放的肿瘤抗原会产生免疫刺激作用, 将非免疫原性的肿瘤转化为免疫原性的肿瘤^[39,45]. Liu课题组^[46]制备了装载免疫佐剂R837和过氧化氢酶的PLGA纳米粒, 过氧化氢酶分解肿瘤中的过氧化氢, 可改善肿瘤乏氧用于肿瘤放疗增敏. 放射治疗能触发癌细胞的免疫原性死亡, 肿瘤碎片用作肿瘤相关抗原, 在载有免疫佐剂的纳米粒的作用下激发抗肿瘤免疫反应, 进而联合免疫检查点抑制剂, 有效地抑制远端肿瘤的生长. Wang课题组^[47]报道了多种可捕获肿瘤抗原的纳米粒, 其能够特异性地将肿瘤抗原递送给抗原呈递细胞, 提高抗肿瘤免疫反应, 增强放疗的远端效应.

光热疗法是通过外部特定光源的照射, 使聚集在

肿瘤部位的高光热转换效率材料产生热能杀死肿瘤^[48]. 光热治疗与放疗相似, 热消融产生的肿瘤残基也能产生免疫刺激^[49]. 然而, 由于肿瘤的免疫逃逸机制, 光热产生的抗肿瘤免疫反应难以长时间维持. 本课题组^[50]首先报道了肿瘤光热免疫联合疗法的理念, 在该工作中, 聚乙二醇化的单壁碳纳米管(single-walled nanotubes, SWNTs)作为光热剂能有效消除原发肿瘤, 肿瘤碎片作为肿瘤相关抗原触发抗肿瘤免疫反应(图3). 为进一步增强光热疗法诱导的抗肿瘤免疫效应, 将基于SWNTs的光热疗法与CTLA4阻断策略相结合可显著抑制肿瘤生长和转移. 除了碳基材料外, 常用的光热材料还包括小分子染料^[51]、金属基^[52]、聚合物纳米粒及多肽等. 在最近的研究中, Huang课题组^[53]制备了一种全新的光特异性响应的“纳米摇铃”, 利用二氧化硅负载全氟正戊烷和金纳米棒, 使其具备光响应诊疗一体化的能力. 由金纳米棒产生的光热反应会使全氟正戊烷气化并产生可用于超声造影的微泡, 可降解的介孔二氧化硅延长了药物作用时间并减小了体内毒性. 这种纳米摇铃成功实现了光声和超声多模成像的肿瘤光热治疗.

光动力疗法利用光照射诱导光敏剂产生光化学反应, 从而有效地杀死肿瘤^[54]. 受光热疗法和免疫检查点联用的启发, 新兴的研究方向已经从单一光动力治疗转向构建光动力与免疫检查点抑制剂的协同治疗策略. Li课题组^[55]报道了一种基于肿瘤微环境响应释放的免疫检查点抑制剂递释体系. 该纳米药物先利用光敏分子ICG与PD-L1之间的疏水作用进行络合, 然后用

图2 原位形成的活性氧响应性水凝胶骨架^[43]

Figure 2 In situ-formed ROS-responsive scaffold^[43]

图 3 基于SWNT的光热免疫联合疗法的机制^[50]

Figure 3 Mechanism of SWNT-based photothermal therapy (PTT) in combination of anti-CTLA 4^[50]

没食子儿茶素没食子酸酯二聚物(dimer of (–)-epigallocatechin-3-O-gallate, dEGCG)稳定复合物, 最后表面用具有基质金属蛋白酶响应特性的PEG外壳进行修饰. 抗体纳米药物聚集到肿瘤部位后, 其PEG外壳能被肿瘤微环境中的基质金属蛋白酶特异性地降解, 从而增加纳米药物在肿瘤局部的蓄积, 实现药物的缓释. 激光照射后, ICG诱发光动力反应和肿瘤免疫原性, 提高浸入瘤内的T淋巴细胞比例. 这种基于纳米技术的免疫联合疗法显著改善了肿瘤耐受性, 为解决肿瘤低免疫响应性提供了新的策略.

此外, 免疫疗法还可以与高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)、射频(radio frequency, RF)、磁热及基因^[56]等其他疗法联用. HIFU和RF提供了一种微创方法治疗癌症. 然而, 如何抑制消融后的癌症转移和复发仍然是临床上的挑战. Liu课题组^[57]利用可降解的聚合物纳米粒来装载免疫佐剂R837和来自明尼苏达沙门氏菌R595的单磷酸脂质A(monophosphoryl lipid A, MPLA), 构建了一种新型纳

米佐剂, 经HIFU和RF治疗后, 再将纳米佐剂注射至局部, 结果显示, 该纳米佐剂可有效地刺激肿瘤部位的T细胞和树突状细胞, 结合免疫检查点阻断疗法后能对远端肿瘤产生明显的抑制, 有效地防止了肿瘤的复发. Huang课题组^[58]利用脂质-鱼精蛋白-透明质酸-高迁移率族蛋白A1的小干扰RNA(LPH-siHMGA1)纳米粒递释系统选择性沉默HMGA1, 增强了肿瘤淋巴细胞浸润. LPH-siHMGA1和负载了编码PD-L1陷阱融合蛋白质粒的脂质-鱼精蛋白-DNA纳米粒联用, 显著地抑制了肿瘤生长并延长了小鼠生存期.

4 挑战和展望

由生物材料构建的智能纳米递释系统在肿瘤免疫治疗方面展现了卓越的优势, 有广阔的发展前景. 然而, 大部分的研究依然还局限于动物水平, 在未来临床转换方面还存在许多挑战.

在纳米递释系统的设计方面, 首先, 需要进一步

提高纳米粒的靶向能力, 对纳米载体的大小、形貌及表面性质进行优化. 提高纳米粒在肿瘤聚集的能力, 促进肿瘤血管穿透, 重塑免疫抑制的肿瘤微环境^[59], 激发系统性地抗肿瘤免疫反应. 提高对药物的控释能力, 设计更加精妙的响应性递释系统. 针对不同的病人个体, 设计更加个性化的免疫治疗方案^[60]. 其次, 与传统肿瘤靶向治疗不同, 靶向免疫细胞是另一种提高免疫治疗效果的方式, 通过将免疫刺激剂选择性地递送给抗原呈递细胞或外周组织中的常驻型免疫细胞, 能够高效地触发抗肿瘤免疫效果, 避免对正常组织造成损伤. 此外, 还可以设计用于原位给药的纳米制剂^[61], 减少给药剂量, 防止脱靶效应的发

生, 延长药物滞留时间. 在纳米材料的安全性方面^[62], 需要深入研究纳米材料的生物相容性及体内转运行, 完善地评价纳米材料自身免疫原性问题^[10]. 在设计新型纳米药物时, 优先选择被临床批准的医用材料制备纳米药物载体, 系统考察所制备的纳米药物对正常组织的潜在影响, 避免因长期蓄积导致的毒性作用.

综上, 纳米材料对癌症免疫疗法有巨大的作用, 基于纳米材料构建的联合疗法能有效地抑制和预防肿瘤的生长和复发. 但用于免疫治疗的纳米递释系统仍处于初步研究阶段, 未来还需要更多的工作去推进临床转化, 为攻克癌症提供可能.

参考文献

- 1 Matsiko A. Cancer immunotherapy making headway. *Nat Mater*, 2018, 17: 472
- 2 Corrales L, Matson V, Flood B, et al. Innate immune signaling and regulation in cancer immunotherapy. *Cell Res*, 2016, 27: 96–108
- 3 Fan Q, Chen Z, Wang C, et al. Toward biomaterials for enhancing immune checkpoint blockade therapy. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1802540
- 4 Fesnak A D, June C H, Levine B L. Engineered T cells: The promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 566–581
- 5 Postow M A, Sidlow R, Hellmann M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 2018, 378: 158–168
- 6 Koshy S T, Mooney D J. Biomaterials for enhancing anti-cancer immunity. *Curr Opin Biotech*, 2016, 40: 1–8
- 7 Wang C, Ye Y, Hu Q, et al. Tailoring biomaterials for cancer immunotherapy: Emerging trends and future outlook. *Adv Mater*, 2017, 29: 1606036
- 8 Bookstaver M L, Tsai S J, Bromberg J S, et al. Improving vaccine and immunotherapy design using biomaterials. *Trends Immunol*, 2017, 39: 135–150
- 9 Gu L, Mooney D J. Biomaterials and emerging anticancer therapeutics: Engineering the microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2015, 16: 56–66
- 10 Milling L, Zhang Y, Irvine D J. Delivering safer immunotherapies for cancer. *Adv Drug Deliver Rev*, 2017, 114: 79–101
- 11 Zhang P, Zhai Y, Cai Y, et al. Nanomedicine-based immunotherapy for the treatment of cancer metastasis. *Adv Mater*, 2019, 31: 1904156
- 12 Sang W, Zhang Z, Dai Y, et al. Recent advances in nanomaterial-based synergistic combination cancer immunotherapy. *Chem Soc Rev*, 2019, 48: 3771–3810
- 13 Wang H, Mooney D J. Biomaterial-assisted targeted modulation of immune cells in cancer treatment. *Nat Mater*, 2018, 17: 761–772
- 14 Vishwakarma A, Bhise N S, Evangelista M B, et al. Engineering immunomodulatory biomaterials to tune the inflammatory response. *Trends Biotech*, 2016, 34: 470–482
- 15 Shae D, Becker K W, Christov P, et al. Endosomolytic polymersomes increase the activity of cyclic dinucleotide STING agonists to enhance cancer immunotherapy. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 269–278
- 16 Xue J, Zhao Z, Zhang L, et al. Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence. *Nat Nanotech*, 2017, 12: 692–700
- 17 Chai Z, Ran D, Lu L, et al. Ligand-modified cell membrane enables the targeted delivery of drug nanocrystals to glioma. *ACS Nano*, 2019, 13: 5591–5601
- 18 Han X, Shen S, Fan Q, et al. Red blood cell-derived nanoerythrocyte for antigen delivery with enhanced cancer immunotherapy. *Sci Adv*, 2019, 5: eaaw6870
- 19 Wang C, Sun W, Ye Y, et al. In situ activation of platelets with checkpoint inhibitors for post-surgical cancer immunotherapy. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 0011

- 20 Han X, Chen J, Chu J, et al. Platelets as platforms for inhibition of tumor recurrence post-physical therapy by delivery of anti-PD-L1 checkpoint antibody. *J Control Release*, 2019, 304: 233–241
- 21 Rahimian S, Fransen M F, Kleinovink J W, et al. Polymeric microparticles for sustained and local delivery of antiCD40 and antiCTLA-4 in immunotherapy of cancer. *Biomaterials*, 2015, 61: 33–40
- 22 Ulbrich K, Holá K, Šubr V, et al. Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: Covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. *Chem Rev*, 2016, 116: 5338–5431
- 23 Jiang W, von Roemeling C A, Chen Y, et al. Designing nanomedicine for immuno-oncology. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 0029
- 24 Anderson J M, Shive M S. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Adv Drug Deliver Rev*, 2012, 64: 72–82
- 25 Yang R, Xu J, Xu L, et al. Cancer cell membrane-coated adjuvant nanoparticles with mannose modification for effective anticancer vaccination. *ACS Nano*, 2018, 12: 5121–5129
- 26 Wang C, Ye Y, Hochu G M, et al. Enhanced cancer immunotherapy by microneedle patch-assisted delivery of anti-PD1 antibody. *Nano Lett*, 2016, 16: 2334–2340
- 27 Wang C, Sun W, Wright G, et al. Inflammation-triggered cancer immunotherapy by programmed delivery of CpG and anti-PD1 antibody. *Adv Mater*, 2016, 28: 8912–8920
- 28 Smith T T, Stephan S B, Moffett H F, et al. In situ programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers. *Nat Nanotech*, 2017, 12: 813–820
- 29 Tang L, Zheng Y, Melo M B, et al. Enhancing T cell therapy through TCR-signaling-responsive nanoparticle drug delivery. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 707–716
- 30 Lizotte P H, Wen A M, Sheen M R, et al. In situ vaccination with cowpea mosaic virus nanoparticles suppresses metastatic cancer. *Nat Nanotech*, 2015, 11: 295–303
- 31 Wang C, Sun W, Ye Y, et al. Bioengineering of artificial antigen presenting cells and lymphoid organs. *Theranostics*, 2017, 7: 3504–3516
- 32 Eggermont L J, Paulis L E, Tel J, et al. Towards efficient cancer immunotherapy: Advances in developing artificial antigen-presenting cells. *Trends Biotech*, 2014, 32: 456–465
- 33 Durai M, Krueger C, Ye Z, et al. *In vivo* functional efficacy of tumor-specific T cells expanded using HLA-Ig based artificial antigen presenting cells (aAPC). *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58: 209–220
- 34 Prakken B, Wauben M, Genini D, et al. Artificial antigen-presenting cells as a tool to exploit the immune 'synapse'. *Nat Med*, 2000, 6: 1406–1410
- 35 Yang X, Zhao J, Duan S, et al. Enhanced cytotoxic T lymphocytes recruitment targeting tumor vasculatures by endoglin aptamer and IP-10 plasmid presenting liposome-based nanocarriers. *Theranostics*, 2019, 9: 4066–4083
- 36 Kosmides A K, Meyer R A, Hickey J W, et al. Biomimetic biodegradable artificial antigen presenting cells synergize with PD-1 blockade to treat melanoma. *Biomaterials*, 2017, 118: 16–26
- 37 Eggermont L J, Hammink R, Blank K G, et al. Cytokine-functionalized synthetic dendritic cells for T cell targeted immunotherapies. *Adv Therap*, 2018, 1: 1800021
- 38 Perica K, Tu A, Richter A, et al. Magnetic field-induced T cell receptor clustering by nanoparticles enhances T cell activation and stimulates antitumor activity. *ACS Nano*, 2014, 8: 2252–2260
- 39 Herrera F G, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67: 65–85
- 40 Ott P A, Hodi F S, Kaufman H L, et al. Combination immunotherapy: A road map. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 16
- 41 Attili I, Passaro A, Pavan A, et al. Combination immunotherapy strategies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Does biological rationale meet clinical needs? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 119: 30–39
- 42 Wang N, Wang Z, Xu Z, et al. A cisplatin-loaded immunochemotherapeutic nanohybrid bearing immune checkpoint inhibitors for enhanced cervical cancer therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 3426–3430
- 43 Wang C, Wang J, Zhang X, et al. In situ formed reactive oxygen species-responsive scaffold with gemcitabine and checkpoint inhibitor for combination therapy. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaan3682
- 44 Kirsch D G, Diehn M, Kesarwala A H, et al. The future of radiobiology. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 110: 329–340
- 45 Hanna G G, Coyle V M, Prise K M. Immune modulation in advanced radiotherapies: Targeting out-of-field effects. *Cancer Lett*, 2015, 368: 246–251

- 46 Chen Q, Chen J, Yang Z, et al. Nanoparticle-enhanced radiotherapy to trigger robust cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2019, 31: 1802228
- 47 Min Y, Roche K C, Tian S, et al. Antigen-capturing nanoparticles improve the abscopal effect and cancer immunotherapy. *Nat Nanotech*, 2017, 12: 877–882
- 48 Liu Y, Maccarini P, Palmer G M, et al. Synergistic immuno photothermal nanotherapy (SYMPHONY) for the treatment of unresectable and metastatic cancers. *Sci Rep*, 2017, 7: 8606
- 49 Tao Y, Ju E, Liu Z, et al. Engineered, self-assembled near-infrared photothermal agents for combined tumor immunotherapy and chemophotothermal therapy. *Biomaterials*, 2014, 35: 6646–6656
- 50 Wang C, Xu L, Liang C, et al. Immunological responses triggered by photothermal therapy with carbon nanotubes in combination with anti-CTLA-4 therapy to inhibit cancer metastasis. *Adv Mater*, 2014, 26: 8154–8162
- 51 Cano-Mejia J, Burga R A, Sweeney E E, et al. Prussian blue nanoparticle-based photothermal therapy combined with checkpoint inhibition for photothermal immunotherapy of neuroblastoma. *Nanomedicine*, 2017, 13: 771–781
- 52 Xu J, Xu L, Wang C, et al. Near-infrared-triggered photodynamic therapy with multitasking upconversion nanoparticles in combination with checkpoint blockade for immunotherapy of colorectal cancer. *ACS Nano*, 2017, 11: 4463–4474
- 53 Li C, Zhang Y, Li Z, et al. Light-responsive biodegradable nanorattles for cancer theranostics. *Adv Mater*, 2018, 30: 1706150
- 54 Kleinovink J W, Fransen M F, Löwik C W, et al. Photodynamic-immune checkpoint therapy eradicates local and distant tumors by CD8⁺ T cells. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5: 832–838
- 55 Wang D, Wang T, Yu H, et al. Engineering nanoparticles to locally activate T cells in the tumor microenvironment. *Sci Immunol*, 2019, 4: eaau6584
- 56 Liu L, Wang Y, Miao L, et al. Combination immunotherapy of MUC1 mRNA nano-vaccine and CTLA-4 blockade effectively inhibits growth of triple negative breast cancer. *Mol Ther*, 2018, 26: 45–55
- 57 Han X, Wang R, Xu J, et al. In situ thermal ablation of tumors in combination with nano-adjuvant and immune checkpoint blockade to inhibit cancer metastasis and recurrence. *Biomaterials*, 2019, 224: 119490
- 58 Wang Y, Song W, Hu M, et al. Nanoparticle-mediated HMGA1 silencing promotes lymphocyte infiltration and boosts checkpoint blockade immunotherapy for cancer. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1802847
- 59 Smyth M J, Ngiow S F, Ribas A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 13: 143–158
- 60 Yarchoan M, Johnson Iii B A, Lutz E R, et al. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 569
- 61 Wang C, Ye Y, Gu Z. Local delivery of checkpoints antibodies. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13: 245–248
- 62 Irvine D J. Materializing the future of vaccines and immunotherapy. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 15008

Engineering nanobiomaterials for cancer immunotherapy

FAN Qin & WANG Chao

Jiangsu Key Laboratory for Carbon-Based Functional Materials and Devices, Institute of Functional Nano & Soft Materials (FUNSOM), Soochow University, Suzhou 215123, China

Cancer immunotherapy has become the fifth pillar following surgery, radiotherapy, chemotherapy, and precision therapy, which has achieved remarkable outcomes. However, given the clinical efficacy and safety issues, immunotherapy still faces many challenges. The use of biomaterials to construct intelligent nanodelivery systems for the study of novel vaccines and targeted drugs effectively reduces the toxic side effects of cancer immunotherapy and improves the therapeutic effect. This review summarizes the development of cancer immunotherapy, reviews the research progress of nanomaterials in cancer immunotherapy in recent years, and looks forward to the opportunities and challenges of nanomaterials in cancer immunotherapy.

immunotherapy, nanomaterials, nanomedicine, vaccine

doi: [10.1360/SSV-2019-0215](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0215)