肿瘤治疗新概念: “解锁”纳米酶的蝴蝶效应打破混沌 肿瘤的进化适应性

李景虹

清华大学化学系, 北京 100084
E-mail: jhli@mail.tsinghua.edu.cn

New concept of tumor therapy: Specific “unlocking” of a nanozyme-based butterfly effect to break the evolutionary fitness of chaotic tumors

Jinghong Li

Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China
E-mail: jhli@mail.tsinghua.edu.cn
doi: 10.1360/TB-2020-0591

癌症已经成为威胁人类生存的重大疾病之一, 尽管化疗、放疗和基因疗法的快速发展在对抗癌症方面取得了一些进展, 但是在克服治疗抗性方面仍然存在着巨大的挑战. 一方面是由于在自然进化的支配下, 肿瘤可以不断地产生各种抗氧化分子以适应各种治疗过程中产生的氧化压力^[1-4]; 另一方面, 由于肿瘤组织不是各种组成成分的简单叠加, 而是一种混沌的状态, 混沌肿瘤无法对治疗干预产生可预测的治疗效果^[1,4]. 因此, 肿瘤系统的混沌状态和进化适应性已成为癌症治疗失败的两个主要原因.

最近, 中国科学院长春应用化学研究所的姜秀娥团

队^[6]提出了解决思路: 可以将随机、不可预测的混沌肿瘤看作是一个被限制在确定微环境框中的系统, 它可以不断地通过各种氧化还原反应动态地进行自我调节. 类比Lorenz在1963年提出的“蝴蝶效应”^[5], 捕捉混沌肿瘤系统中的“蝴蝶”并利用其带动整个肿瘤微环境长期、巨大的连锁反应有望压倒这个确定性框的边界条件并实现在下游治疗中的巨大效果. 相关论文以“Specific ‘unlocking’ of a nanozyme-based butterfly effect to break the evolutionary fitness of chaotic tumors”为题发表在 *Angewandte Chemie International Edition* 上^[6](图1).

图1 (网络版彩色)将 $\text{IrO}_x\text{-GOD}$ NPs引入混沌肿瘤系统后的蝴蝶效应示意图

Figure 1 (Color online) Butterfly effect in cancer cells after the introduction of $\text{IrO}_x\text{-GOD}$ NPs into the chaotic tumor system

大多数癌细胞具有增强的葡萄糖吸收、氧化应激和抗氧化能力,并且它们的代谢主要受细胞内酶级联反应的调节。目前,已经报道了一些具有多种活性的纳米酶具有特异性地靶向癌细胞的代谢特点:包括基于葡萄糖氧化酶(GOD)和具有类Fenton反应的纳米酶、氮掺杂的多孔碳纳米球以及 MnO_2 @PtCo纳米花等,它们可以分别调节肿瘤的葡萄糖或者活性氧(ROS)代谢。但是,氧依赖性、ROS的单一调节、底物和纳米酶本身的自我消耗不足以引发“蝴蝶效应”,从而极大地限制了肿瘤的治疗效率。因此,探索制备简单、稳定、底物以循环方式自我供给、可以同时靶向多种生化反应并产生蝴蝶效应的多酶系统,对于提高肿瘤治疗效率并促进临床转化是非常必要的。

姜秀娥团队^[6]利用上面提到的肿瘤治疗新概念,制备了一种新的纳米酶级联反应器。结果证明,多腔氧化铱纳米粒子(IrO_x)具有酸活化的类氧化酶和过氧化物酶活性以及在广泛的pH范围内有效的过氧化氢酶特性,并揭示了这些酶活性本质源于材料表面Ir(IV)和Ir(III)价态的转变,如图2所示。此外, IrO_x 可以通过Ir(IV)和Ir(III)的价态循环

转变来不断消耗谷胱甘肽,从而大大降低了肿瘤的抗氧化防御功能。GOD的进一步负载(图3)可催化肿瘤中的葡萄糖产生葡萄糖酸和过氧化氢,进一步来解锁 IrO_x 的类氧化酶和过氧化物酶活性,并且由于 IrO_x 的类过氧化氢酶活性,产生的过氧化氢可转化为氧气以补偿其在GOD催化中的消耗,最终实现了葡萄糖的持续消耗和底物的自我供应以继续产生超氧阴离子和羟基自由基(图3)。

细胞实验表明,与传统的针对活性氧和谷胱甘肽的靶向疗法相比,将 IrO_x -GOD引入混沌的肿瘤系统中可以引发自循环的平行级联反应,产生“蝴蝶效应”,导致初始饥饿疗法和随后的多重活性氧压力,打破了癌症对单重活性氧的自我适应性。最后通过3种小鼠肿瘤模型对体内抑瘤效果进行了评估,在14 d的治疗期内,与控制组相比,静脉注射了 IrO_x -GOD的小鼠肿瘤得到了明显的抑制。

文中提出的蝴蝶效应、混沌理论、进化适应性这些概念为肿瘤治疗提供了新的概念性思路,也为纳米酶的合理设计提供了新的视角,有潜力用于针对耐药性的肿瘤实现非介入性和更精准的治疗。

图2 (网络版彩色)多腔氧化铱纳米粒子多酶活性的表征。(a)不同pH条件下 IrO_x NPs响应过氧化氢的溶解氧(ΔDO)的变化;(b)pH 7.0的 IrO_x NPs的类过氧化氢酶活性的动力学;(c)不同pH条件下 IrO_x NPs的类氧化酶活性;(d)在pH 4.0下类氧化酶活性的动力学;(e)在 N_2 保护、不同pH条件下的 IrO_x NP的类过氧化物酶活性;(f)在pH 4.0下类过氧化物酶活性的动力学

Figure 2 (Color online) Multi-enzyme like activities of multi-caged IrO_x NPs. (a) Variations in dissolved oxygen (DDO) with different treatments. (b) Kinetics of the catalase-like activity of IrO_x NPs at pH 7.0. (c) Oxidase-like activity of IrO_x NPs at different pH values and (d) its kinetics at pH 4.0. (e) Peroxidase-like activity of IrO_x NPs at different pH values under the protection of N_2 and (f) its kinetics at pH 4.0

图3 (网络版彩色)IrO_x-GOD反应器响应葡萄糖/H₂O₂降低溶液pH及解锁氧化铱的类氧化酶和过氧化物酶活性。(a) 不同实验条件下pH的变化;(b) 在常氧或N₂保护条件下向葡萄糖、H₂O₂或葡萄糖/H₂O₂溶液中添加游离IrO_x、GOD或IrO_x-GOD之后,H₂O₂含量的变化(20倍稀释后);在常氧或N₂饱和条件下向葡萄糖、H₂O₂或葡萄糖/H₂O₂溶液中添加游离IrO_x、GOD或IrO_x-GOD之后,DHE的FL强度(c)和HPF探针荧光(d)的变化

Figure 3 (Color online) The IrO_x-GOD nanoreactors lower the pH value of solutions in response to glucose / H₂O₂ and then unlock the oxidase and peroxidase-like activities of IrO_x NPs. (a) Variation of the pH value after different treatments. (b) Variation of the H₂O₂ content (after 20 times dilution) after the addition of free IrO_x, GOD, or IrO_x-GOD to glucose, H₂O₂, or glucose/ H₂O₂ solutions under normoxia or N₂-saturated conditions. Variation of the FL intensity of DHE (c) and HPF (d) after the addition of free IrO_x, GOD, or IrO_x-GOD into solutions of glucose, H₂O₂, or glucose/H₂O₂ under normoxia or N₂-saturated conditions

参考文献

- Gillies R J, Verduzco D, Gatenby R A. Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 487–493
- Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer*, 2010, 103: 1139–1143
- Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: A radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discovery*, 2009, 8: 579–591
- Crawford S A. A “chaotic” approach to the treatment of advanced cancer. *J Tradit Med Clin Nat*, 2017, 6: 1000232
- Krishnamurthy V. Edward norton lorenz. *Resonance*, 2015, 20: 191–197
- Zhen W, Liu Y, Wang W, et al. Specific “unlocking” of a nanozyme-based butterfly effect to break the evolutionary fitness of chaotic tumors. *Angew Chem Int Ed*, 2020, doi: 10.1002/anie.201916142