磁性纳米粒子复合支架及外加磁场影响成骨作用的研究进展

汪文妮, 陈超群, 顾新华

浙江大学医学院附属第一医院口腔科, 浙江 杭州 310003

[摘 要] 磁性纳米粒子(MNP)具有独特的磁响应性、生物相容性,在作为生物材料时可通过其内在的微小磁场促进成骨分化。掺入MNP的磁性复合支架保留了MNP的超顺磁性,具有良好的物理机械性能以及生物学性能,在体内外均取得良好的成骨效果。外加磁场可通过影响细胞代谢行为促进骨组织修复,与MNP复合支架结合可起到协同促进骨组织修复再生的作用,在骨组织工程领域的应用潜力巨大。本文就MNP复合支架的性能、MNP复合支架和磁场的成骨作用研究进展作一综述,为MNP复合支架进一步研究和临床应用提供参考。

[关键词] 磁性纳米粒子;复合支架;磁场;成骨;综述

[中图分类号] R459.9;R318.08 [文献标志码] A

Research progress on effect of magnetic nanoparticle composite scaffold on osteogenesis

WANG Wenni, CHEN Chaoqun, GU Xinhua (Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Corresponding author: GU Xinhua, E-mail: guxh@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-6674-1803>

[Abstract] Magnetic nanoparticles (MNP) have been widely used as biomaterials due to their unique magnetic responsiveness and biocompatibility, which also can promote osteogenic differentiation through their inherent micro-magnetic field. The MNP composite scaffold retains its superparamagnetism, which has good physical, mechanical and biological properties with significant osteogenic effects *in vitro* and *in vivo*. Magnetic field has been proved to promote bone tissue repair by affecting cell metabolic behavior. MNP composite scaffolds under magnetic field can synergistically promote bone tissue repair and regeneration, which has great application potential in

收稿日期:2021-07-15 接受日期:2021-10-10 网络预发表日期:2021-12-22

基金项目:浙江省自然科学基金(LY20H140002)

第一作者:汪文妮,硕士研究生,主要从事牙本质仿生矿化相关研究;E-mail: 1543782870@qq.com; <https://orcid.org/0000-0001-9041-7077>

通信作者:顾新华,主任医师,博士生导师,主要从事人体硬组织仿生矿化和口腔种植临床研究;E-mail: guxh@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-6674-1803>

the field of bone tissue engineering. This article summarizes the performance of magnetic composite scaffold, the research progress on the effect of MNP composite scaffold with magnetic fields on osteogenesis, to provide reference for further research and clinical application.

[**Key words**] Magnetic nanoparticle; Composite scaffold; Magnetic field; Osteogenesis; Review

[**缩略语**] 磁性纳米粒子(magnetic nanoparticle, MNP); 钡铁氧体(barrium ferrite, $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$); 四氧化二铁酸钴(cobalt diiron tetraoxide, CoFe_2O_4); 促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK); 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP); 骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP); 胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK); 转化生长因子(transforming growth factor, TGF)

随着骨组织工程的发展,组织工程支架作为骨缺损修复再生的潜在有效策略,成为当前的研究热点。理想的组织工程支架应具有以下特点:生物相容性良好,降解可控,孔隙结构适当,机械性能好,能支持和协调生长因子,促进细胞活性、分化和细胞外基质的分泌^[1]。目前,组织工程支架存在的问题是细胞通常停留在支架表面,无法长入支架中。因此,亟须寻找一种有效的方法将培养的细胞播种到三维支架中心。MNP具有良好的生物相容性、磁响应性及成骨潜能,与生物高分子支架结合通过磁驱动有望达到这一要求^[2]。

MNP是一类新型纳米材料,具有磁响应性、小尺寸效应、生物降解性等优点,在外加磁场作用下可实现定向移动。裸露的MNP较易团聚,最终导致粒子尺寸增加,具有毒性。因此,采用生物相容性高分子对MNP进行表面修饰,形成由磁性内核和高分子外壳构成的核壳结构,可使MNP功能化且显著提高其悬浮稳定性,避免MNP团聚并防止粒子直接暴露于人体而产生生物安全性问题^[3]。目前,生物医学领域常用的MNP有铁、钴、钛、镍金属合金以及四氧化三铁、三氧化二铁、铁素体($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ 、 CoFe_2O_4)、纳米磁性羟基磷灰石等,其中四氧化三铁和三氧化二铁纳米粒子具有化学稳定性好、磁矩足够大、毒性低等优点^[4]。

将MNP引入传统支架得到的MNP复合支架结合了两者的优点,可以促进骨修复,且可与外部磁场产生协同作用^[5],在骨组织工程领域具有广

阔的应用前景。本文就MNP复合支架的性能、MNP复合支架和外加磁场对成骨作用的影响研究进展作一综述,以期对MNP复合支架的深入研究及应用提供参考。

1 MNP复合支架的性能

1.1 物理机械性能

MNP复合支架往往呈多孔结构,比表面积和表面粗糙度较大。支架的亲水性与MNP表面修饰相关。当MNP表面被羧基功能化时,支架润湿性能增强,有利于生物相互作用^[6]。支架还被MNP赋予磁响应性。此外,MNP复合支架的机械性能较好。有学者用三维打印制备MNP复合支架,在扫描电镜下观察发现,不含MNP的支架顶部强烈收缩形成帐篷状,而复合了MNP的支架收缩情况得到很大改善,可见MNP对支架有加固作用^[7]。MNP复合支架在压缩载荷下亦具有更高的抗变形能力。研究显示,当MNP的添加量达15%时,支架的拉伸力学性能(拉伸强度、屈服强度、弹性模量和伸长率)显著提升^[6]。

1.2 生物学性能

MNP复合支架的生物相容性良好。支架基质常用的材料有聚乳酸、聚己内酯等,是生物可降解和生物相容性聚合物,临床应用广泛。裸露的MNP达一定浓度时具有细胞毒性,如四氧化三铁可被吞噬降解进入生物体铁代谢过程,若含量过高则会造成生物体铁沉积,从而影响脏器功能。而粒子表面常被生物相容性聚合物包覆,可显著

降低粒子的细胞毒性。将聚乳酸与MNP混合制备复合支架培养成骨细胞MC3T3-E1,与纯聚乳酸支架相比未显示出显著的细胞毒性^[8]。MNP复合支架还具有良好的体内外矿化能力^[9]。有学者将聚己内酯/MNP支架在模拟体液中进行体外矿化实验,结果显示MNP极大改善了支架表面磷酸钙的形成^[6]。这是由于复合支架上的MNP表面被羧基功能化,钙离子被负电荷吸引,进而吸引磷酸根离子形成核并结晶^[10]。大鼠颅骨缺损模型研究也证明,MNP具有良好的生物相容性、骨传导及成骨分化潜能^[9]。此外,MNP复合支架吸附蛋白质的能力也得到提高^[11]。由于MNP复合支架可释放出镁离子、铜离子、锌离子等阳离子,吸附在大多数革兰阴性菌的表面形成凹陷,导致细胞壁损伤^[12],表现出一定的抗菌能力。这一特性使其在骨感染合并骨缺损修复治疗中具有很大的优势。

2 MNP对成骨的影响

MNP本身相当于一个磁畴,可在纳米尺度上提供磁场^[13]。MNP在支架附近的组织周围产生磁场,影响小鼠成骨细胞MC3T3-E1、人骨髓间充质干细胞等的黏附和成骨分化行为,为支架提供了有利于细胞增殖的组织微环境^[14]。Wang等^[14]研究发现,MNP可以促进人骨髓间充质干细胞体外成骨分化,并通过基因微阵列和生物信息学分析发现其基因表达被广泛调控,激活MAPK信号通路,进而调控该通路的下游基因,促进成骨分化。Lu等^[15]设计了一种MNP改性多孔支架,发现其产生的磁场促进了骨钙素、I型胶原蛋白、成骨标志基因Runx2和ALP的表达水平,激活了BMP-2/Smad/Runx2通路,从而促进新骨再生。此外,Zhang等^[16]证实,经过特定表面修饰的MNP可提供大量基团结合并传递生长因子,从而诱导成骨。另外,四氧化三铁纳米粒子能够通过其固有的过氧化物酶样活性减少细胞内过氧化氢,并加速细胞周期进程,从而促进人骨髓间充质干细胞的生长^[17]。

MNP在体内骨缺损模型中也显示出成骨潜能。在大鼠颅骨临界骨缺损模型中,MNP可诱导出成骨细胞向缺损中心浸润,表现出了良好的生物相容性、骨传导和成骨分化潜能^[9]。在桡骨节段性缺损的体内研究中,掺入MNP可促进支架内生成大量新生血管,MNP的磁性可能是促进骨组织

再生的重要因素^[6]。

3 MNP复合支架对成骨的影响

干细胞的行为在很大程度上受支架表面理化性质的影响。MNP复合支架具有将天然细胞外基质的仿生形态特征与铁磁性相结合的优势^[18],是骨再生的良好基质。与不掺入MNP的支架相比,MNP复合支架增强了成骨细胞的生物学行为,包括细胞黏附、增殖和成骨分化,使ALP活性和钙盐沉积增强,成骨相关基因表达也显著上调^[19]。Hu等^[20]将负载超顺磁性三氧化二铁纳米粒子的明胶海绵支架植入大鼠下颌切牙拔牙窝内,结果显示骨再生显著增强。MNP复合支架上的蛋白冠可通过MAPK信号通路促进细胞增殖^[21]。此外,支架吸附细胞增殖相关蛋白(特别是MAPK/ERK信号通路和离子通道相关蛋白)的能力增强。MNP复合支架促进细胞增殖可能是由于MAPK/ERK信号通路的上游级联受体中涉及的蛋白质被吸附而激活了该信号通路^[21]。此外,有研究发现磁性羟基磷灰石支架可通过改变破骨细胞来源的外泌体负载的“货物”和降低成骨细胞吸收外泌体的效率,促进骨质疏松模型中成骨细胞的增殖^[22]。

4 外加磁场对成骨的影响

研究发现,中强度静磁场(1~1000 mT)可影响成骨细胞的黏附、迁移和分化等生物学行为^[23-25],促进MC3T3-E1细胞增殖并诱导其排列^[26]。中强度静磁场可刺激工程骨组织移植物的成骨潜能和血管生成潜能,促进脂肪来源细胞的成骨效应和血管形成^[27]。在磁刺激下,血管内皮细胞和周细胞的基因被激活,血管内皮生长因子水平增加,其机制可能是细胞膜具有抗磁性,暴露于静磁场中可修饰膜通量^[28]。此外,细胞外基质蛋白具有抗磁性,其结构和取向受静磁场的影响^[29]。有研究将150 mT中强度静磁场应用于小鼠MC3T3-E1细胞培养15 d后,发现骨钙素分泌和基因表达增加^[23]。Cai等^[8]将100 mT中强度静磁场和聚乳酸/四氧化三铁MNP复合支架联合应用,发现中强度静磁场可进一步调节MNP诱导MC3T3-E1细胞的增殖和成骨分化。在100 mT中强度静磁场的持续刺激下,MC3T3-E1细胞在支架上的黏附率更高,钙盐沉积和ALP的表达也更高。Wang等^[30]通过建立兔股骨髁缺损模型,评估MNP复合支架在

外加磁场下的体内成骨效果,结果表明15 Hz/1 mT的磁场可促进成骨分化,促进缺损区骨再生及移植物与宿主骨的融合。除静磁场外,脉冲电磁场与MNP复合支架也能协同促进骨髓间充质干细胞成骨效应^[31]。

5 外加磁场和MNP复合支架对成骨的协同作用

MNP复合支架与外部磁场对成骨分化起协同作用。两者联合应用时,MNP复合支架产生的内部磁信号与外部磁信号协同促进成骨细胞的黏附和早期钙盐沉积^[7],还可促进人成骨肉瘤MG-63细胞I型胶原蛋白、Runx2和ALP的基因表达^[32],并通过上调骨粘连蛋白、BMP-2和BMP-4的表达增强成骨作用^[33]。另外,静磁场还通过上调TGF- β /Smad信号通路促进人骨髓间充质干细胞成骨分化^[34]。

研究表明,细胞和组织的生长增加可响应于表面基质或液体流动产生的机械应力^[35]。机械刺激使细胞通过表面感受器感知微、纳米尺度的变化,导致细胞内蛋白激酶或磷酸酶活性改变,并最终激活调节靶基因表达的转录因子,从而改变细胞生长、伸长、迁移和分化等行为。磁刺激施加于MNP复合支架时,支架上的纳米粒子发生磁矩运动,在纤维支架中产生机械力,引起支架纤维的微小变形和松弛,填充于支架纤维间隙的细胞感知并对磁机械诱导的应变产生反应,从而促进成骨分化^[36]。磁刺激还可促进巨噬细胞参与的原位组织再生^[37],其机制为巨噬细胞获得磁机械信号,抑制Toll样受体2/4激活并向M2表型转变,抑制白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白1分泌,并上调血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子。

静磁场与MNP复合支架的联合应用在体内外均有良好的成骨效果。Meng等^[38]将MNP复合支架植入兔腰椎横向缺损模型,并设置永磁体为术后提供静磁场,结果表明MNP复合支架与静磁场可协同加速兔缺损区新骨组织的形成和重构。Yun等^[5]将中强度静磁场与聚己内酯/MNP支架联合培养小鼠原代颅骨成骨细胞,也发现两者具有协同促进细胞成骨分化的作用,包括成骨相关基因(*Runx2*和*Osterix*)表达和ALP活性增加。协同作用体现在整合素信号通路激活,如黏着斑激酶、桩蛋白、RhoA蛋白、MAPK和核因子 κ B,以及

BMP-2上调和Smad1/5/8磷酸化。该研究还在小鼠颅骨制备了直径为5 mm的临界骨缺损模型,并将MNP复合支架植入小鼠颅骨缺损区,6周后发现应用中强度静磁场显著增加了新骨的形成。Russo等^[39]使用MNP复合支架结合永磁体证明了两者的联合促进兔股骨髁缺损再生的可能性,并推测这是中强度静磁场、MNP和骨细胞机械感受器相互作用的结果。

6 结 语

目前,MNP复合支架在成骨方面的研究取得了初步成果。支架在磁场作用下可被激活为“动态”支架,性能得以优化。开发一种适合骨修复的磁场对MNP进行安全、方便、有效的控制是未来研究的一个方向。MNP较易团聚的性质限制了其在生物医学领域中的应用,未来仍须致力于研究并开发生物相容性高的涂层材料以减少生物安全性问题。有关磁场、MNP复合支架以及成骨细胞和破骨细胞之间的相互作用机制尚未完全明确,未来还须深入探究并阐明其分子机制,为临床应用奠定理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] HUANG J, LIU W, LIANG Y, et al. Preparation and biocompatibility of diphasic magnetic nanocomposite scaffold[J]. *Mater Sci Eng C*, 2018, 87: 70-77.
- [2] SASAKI T, IWASAKI N, KOHNO K, et al. Magnetic nanoparticles for improving cell invasion in tissue engineering[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2008, 86A(4): 969-978.
- [3] MONDOL S, MANIVASAGAN P, BHARATHIRAJA S, et al. Magnetic hydroxyapatite: a promising multi-functional platform for nanomedicine application[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 8389-8410.
- [4] LI X, WEI J, AIFANTIS K E, et al. Current investigations into magnetic nanoparticles for biomedical applications[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2016, 104(5): 1285-1296.
- [5] YUN H M, AHN S J, PARK K R, et al. Magnetic nanocomposite scaffolds combined with static magnetic field in the stimulation of osteoblastic differentiation and bone formation[J]. *Biomaterials*, 2016, 85: 88-98.
- [6] SINGH R K, PATEL K D, LEE J H, et al. Potential of magnetic nanofiber scaffolds with mechanical and biological properties applicable for bone

- regeneration[J/OL]. **PLoS One**, 2014, 9(4): e91584.
- [7] PAUN I A, CALIN B S, MUSTACIOSU C C, et al. 3D superparamagnetic scaffolds for bone mineralization under static magnetic field stimulation[J]. **Materials**, 2019, 12(17): 2834.
 - [8] CAI Q, SHI Y, SHAN D, et al. Osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells on poly(l-lactide)/Fe₃O₄ nanofibers with static magnetic field exposure[J]. **Mater Sci Eng C**, 2015, 55: 166-173.
 - [9] ZHAO Y, FAN T, CHEN J, et al. Magnetic bioinspired micro/nanostructured composite scaffold for bone regeneration[J]. **Colloids Surfs B Biointerfaces**, 2019, 174: 70-79.
 - [10] SUN S, ZENG H, ROBINSON D B, et al. Monodisperse MFe₂O₄ (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles[J]. **J Am Chem Soc**, 2004, 126(1): 273-279.
 - [11] CHEN H, SUN J, WANG Z, et al. Magnetic cell-scaffold interface constructed by superparamagnetic IONP enhanced osteogenesis of adipose-derived stem cells[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2018, 10(51): 44279-44289.
 - [12] GOLD K, SLAY B, KNACKSTEDT M, et al. Antimicrobial activity of metal and metal-oxide based nanoparticles[J]. **Adv Therap**, 2018, 1(3): 1700033.
 - [13] GUO X, LI W, LUO L, et al. External magnetic field-enhanced chemo-photothermal combination tumor therapy via iron oxide nanoparticles[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2017, 9(19): 16581-16593.
 - [14] WANG Q, CHEN B, CAO M, et al. Response of MAPK pathway to iron oxide nanoparticles *in vitro* treatment promotes osteogenic differentiation of hBMSCs[J]. **Biomaterials**, 2016, 86: 11-20.
 - [15] LU J W, YANG F, KE Q F, et al. Magnetic nanoparticles modified-porous scaffolds for bone regeneration and photothermal therapy against tumors[J]. **Nanomed Nanotechnol Biol Med**, 2018, 14(3): 811-822.
 - [16] ZHANG W, YANG G, WANG X, et al. Magnetically controlled growth-factor-immobilized multilayer cell sheets for complex tissue regeneration[J]. **Adv Mater**, 2017, 29(43): 1703795.
 - [17] HUANG D M, HSIAO J K, CHEN Y C, et al. The promotion of human mesenchymal stem cell proliferation by superparamagnetic iron oxide nanoparticles[J]. **Biomaterials**, 2009, 30(22): 3645-3651.
 - [18] LI L, YANG G, LI J, et al. Cell behaviors on magnetic electrospun poly-D, L-lactide nanofibers[J]. **Mater Sci Eng C**, 2014, 34: 252-261.
 - [19] LIU Q, FENG L, CHEN Z, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide labeled silk fibroin/hydroxyapatite multifunctional scaffold loaded with bone marrow-derived mesenchymal stem cells for bone regeneration[J]. **Front Bioeng Biotechnol**, 2020, 8: 697.
 - [20] HU S, ZHOU Y, ZHAO Y, et al. Enhanced bone regeneration and visual monitoring via superparamagnetic iron oxide nanoparticle scaffold in rats[J/OL]. **J Tissue Eng Regen Med**, 2018, 12(4): e2085-e2098.
 - [21] ZHU Y, YANG Q, YANG M, et al. Protein corona of magnetic hydroxyapatite scaffold improves cell proliferation via activation of mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. **ACS Nano**, 2017, 11(4): 3690-3704.
 - [22] ZHU Y, LI Z, ZHANG Y, et al. The essential role of osteoclast-derived exosomes in magnetic nanoparticle-infiltrated hydroxyapatite scaffold modulated osteoblast proliferation in an osteoporosis model[J]. **Nanoscale**, 2020, 12(16): 8720-8726.
 - [23] BA X, HADJIARGYROU M, DIMASI E, et al. The role of moderate static magnetic fields on biomineralization of osteoblasts on sulfonated polystyrene films[J]. **Biomaterials**, 2011, 32(31): 7831-7838.
 - [24] TANASA E, ZAHARIA C, HUDITA A, et al. Impact of the magnetic field on 3T3-E1 preosteoblasts inside SMART silk fibroin-based scaffolds decorated with magnetic nanoparticles[J]. **Mater Sci Eng C**, 2020, 110: 110714.
 - [25] PAUN I A, POPESCU R C, CALIN B S, et al. 3D biomimetic magnetic structures for static magnetic field stimulation of osteogenesis[J]. **Int J Mol Sci**, 2018, 19(2): 495.
 - [26] LI P, ZHANG S, LI K, et al. The promoting effect on pre-osteoblast growth under electrical and magnetic double stimulation based on PEDOT/Fe₃O₄/PLGA magnetic-conductive bi-functional scaffolds[J]. **J Mater Chem B**, 2018, 6(30): 4952-4962.
 - [27] FILIPPI M, DASEN B, GUERRERO J, et al. Magnetic nanocomposite hydrogels and static magnetic field stimulate the osteoblastic and vasculogenic profile of adipose-derived cells[J]. **Biomaterials**, 2019, 223: 119468.
 - [28] ROSEN A D. Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems[J]. **Cell Biochem Biophys**, 2003, 39(2): 163-174.
 - [29] KOTANI H, IWASAKA M, UENO S, et al. Magnetic orientation of collagen and bone mixture[J]. **J Appl Phys**, 2000, 87(9): 6191-6193.
 - [30] WANG H, TANG X, LI W, et al. Enhanced osteogenesis of bone marrow stem cells cultured on hydroxyapatite/collagen I scaffold in the presence of low-frequency magnetic field[J]. **J Mater Sci Mater Med**, 2019, 30(8): 89.
 - [31] HUANG J, WANG D, CHEN J, et al. Osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by magnetic nanoparticle composite scaffolds under a

- pulsed electromagnetic field[J]. **Saudi Pharmaceutical J**, 2017, 25(4): 575-579.
- [32] TAMPIERI A, IAFISCO M, SANDRI M, et al. Magnetic bioinspired hybrid nanostructured collagen-hydroxyapatite scaffolds supporting cell proliferation and tuning regenerative process[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2014, 6(18): 15697-15707.
- [33] YUAN Z, MEMARZADEH K, STEPHEN A S, et al. Development of a 3D collagen model for the *in vitro* evaluation of magnetic-assisted osteogenesis[J]. **Sci Rep**, 2018, 8(1): 16270.
- [34] HUANG Z, HE Y, CHANG X, et al. A magnetic iron oxide/polydopamine coating can improve osteogenesis of 3D-printed porous titanium scaffolds with a static magnetic field by upregulating the TGF β -smads pathway[J]. **Adv Healthcare Mater**, 2020, 9(14): 2000318.
- [35] NOMURA S, TAKANO-YAMAMOTO T. Molecular events caused by mechanical stress in bone[J]. **Matrix Biol**, 2000, 19(2): 91-96.
- [36] KATARIVAS L G, BIRCH M A, BROOKS R A, et al. Stimulation of human osteoblast differentiation in magneto-mechanically actuated ferromagnetic fiber networks[J]. **J Clin Med**, 2019, 8(10): 1522.
- [37] HAO S, MENG J, ZHANG Y, et al. Macrophage phenotypic mechanomodulation of enhancing bone regeneration by superparamagnetic scaffold upon magnetization[J]. **Biomaterials**, 2017, 140: 16-25.
- [38] MENG J, XIAO B, ZHANG Y, et al. Superparamagnetic responsive nanofibrous scaffolds under static magnetic field enhance osteogenesis for bone repair *in vivo*[J]. **Sci Rep**, 2013, 3(1): 2655.
- [39] RUSSO A, BIANCHI M, SARTORI M, et al. Magnetic forces and magnetized biomaterials provide dynamic flux information during bone regeneration[J]. **J Mater Sci Mater Med**, 2016, 27(3): 51.
- [本文编辑 沈 敏 余 方]

· 学术动态 ·

张红河、来茂德教授团队揭示S100A2调控转录因子NFYA入核促进结直肠癌转移的作用机制

2021年11月20日,浙江大学基础医学院张红河/来茂德教授团队在《致癌基因》(*Oncogene*)杂志发表了题为“The interaction between S100A2 and KPNA2 mediates NFYA nuclear import and is a novel therapeutic target for colorectal cancer metastasis”(DOI: 10.1038/s41388-021-02116-6)的研究论文。该研究阐明了S100A2蛋白与核转运蛋白 $\alpha 2$ (KPNA2)结合形成复合物调控转录因子核转录因子Y- α (NFYA)的细胞核运输,NFYA通过抑制上皮钙黏着蛋白(E-cadherin)的转录活性,促进结直肠癌的转移。靶向S100A2/KPNA2结合位点的特异性抑制剂delanzomib可以有效抑制其对NFYA的转运从而靶向抑制结直肠癌的转移,为结直肠癌提供了一个新的治疗靶点和治疗方向。

肿瘤细胞中普遍存在蛋白质核质运输紊乱与蛋白定位异常的现象。核孔蛋白复合物与核转运蛋白在蛋白核质转运中起着重要的作用。通常大分子量货物蛋白需要与输入蛋白- α 、输入蛋白- β 和RanGTP形成核转运复合物才能完成一个主动运输的过程。复合物进入细胞核后,货物蛋白从复合物中分离出来并与靶蛋白或核酸结合发挥其生物学功能。KPNA2是核孔转运蛋白输入蛋白- α 家族中的重要一员。而S100A2蛋白源于S100家族,正常情况下S100A2可以自由穿梭于核质之间而无须借助核转运蛋白复合物。结直肠癌中S100A2高表达患者预后较差,且肿瘤侵袭前缘S100A2出现入核现象。细胞学和小鼠转移模型均显示高表达S100A2可以促进结直肠癌转移。进一步研究发现,S100A2通过与核孔转运蛋白KPNA2结合主动运输至细胞核内,且在此转运过程中转录因子NFYA通过直接与S100A2结合,在S100A2/KPNA2复合物的作用下被转运至细胞核调控E-cadherin的表达,从而促进结直肠癌的转移。通过对S100A2/KPNA2关键结合位点在Drugbank数据库中进行药物筛选,发现delanzomib与KPNA2具有高亲和力;体内外实验证明了delanzomib可以有效抑制S100A2/KPNA2结合及NFYA的核转运抑制结直肠癌的转移。

韩丰艳博士和张蕾博士研究生为论文第一作者。研究获得国家自然科学基金和中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目等资助。