肿瘤触发解组装: 多模块治疗探针的精准释放和高效细胞内化

杨聚梁¹, 戴俊², 娄筱叮^{1*}, 夏帆¹

1. 中国地质大学材料与化学学院, 纳米矿物材料及应用教育部工程研究中心, 武汉 430078;

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科, 武汉 430030

* 联系人, E-mail: louxiaoding@cug.edu.cn

Tumor triggered disassembly: Precise release and efficient cellular internalization of multiple-agent-therapy probe

Juliang Yang¹, Jun Dai², Xiaoding Lou^{1*} & Fan Xia¹

¹ Engineering Research Center of Nano-Geomaterials of Ministry of Education, Faculty of Materials Science and Chemistry, China University of Geosciences, Wuhan 430078, China;

² Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

* Corresponding author, E-mail: louxiaoding@cug.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2020-0994

最新研究显示, 全球新发肿瘤病例 2450 万, 癌症死亡病例 960 万. 肿瘤的疾病负担已由 30 年前全球第 6 位上升至第 2 位, 仅次于心血管疾病^[1]. 然而, 由于其复杂性、多样性和异质性, 许多肿瘤目前尚无法完全根治^[2]. 因此, 研究人员将目光转向了多模块治疗探针(multiple-agent-therapy, MAT)上, 期望通过联合治疗实现最大的治疗效率^[3-6].

目前报道的 MAT 探针常常作为整体递送进入细胞, 随后发挥各个模块相应的治疗作用. 但是, 由于不同模块的物理化学性质的不尽相同, 这些模块常常不能以适合自己的方式进入细胞, 从而导致内化效率的下降, 最终并不能实现最佳的治疗效果^[7].

为了最大程度地发挥各模块的作用, 本课题组^[8]利用肿瘤触发的解组装实现了 MAT 探针各模块精准释放、高效细胞内化和联合治疗. 相关研究成果发表于 *Angewandte Chemie International Edition*.

在肿瘤的治疗过程中, 治疗模块的提前释放和滞后释放, 有可能影响模块的细胞内化或治疗效果. 为了克服这一难题, 我们选择了在肿瘤中高表达的基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 和组织蛋白酶 B (CB). 当 MAT 探针到达肿瘤部位时, 会被肿瘤微环境中的 MMP-2 酶切, 实现 MAT 探针的第一次精准释放, 有利于探针各模块的细胞内化. 随后,

进入细胞的纳米纤维前体在溶酶体内过表达的 CB 酶的酶切作用下形成纳米纤维, 实现第二次精准释放. 同时纳米纤维的形成, 破坏了溶酶体的结构, 促使 siRNA 的溶酶体逃逸, 实现第三次精准释放. 三次精准释放实现了各模块在合适的时机和合适的位置发挥最佳的治疗效果.

我们通过三次精准释放实现了各模块的最大治疗效用. 特别地, 第一次精准释放在整个过程中起着决定性的作用. 通过研究发现, 由于整个探针的疏水性和粒径的影响, 导致完整的探针进入细胞的效率不高. 因此, 我们在 MAT 探针中引入 MMP-2 的酶切位点, 使得探针到达肿瘤部位时, 被分成两部分, 有效降低了探针的疏水性和粒径. 最终, 被酶解的两部分探针分别以巨胞饮(micropinocytosis)和小窝蛋白介导的内吞作用(caveolae-mediated endocytosis)为主的途径被细胞内化. 探针各模块以适合自己的方式高效进入肿瘤细胞, 最大程度地发挥自身价值.

MAT 探针的最终目的是实现各模块的联合治疗. 在我们的探针设计中, 实现了纳米纤维治疗、基因干扰和光动力治疗的三重联合治疗. 首先, 在溶酶体内的 CB 酶的作用下, 纳米纤维的形成破坏了溶酶体结构, 构成了第一重治疗; 随后, siRNA 从溶酶体中逃逸, 行使基因静默的功能, 完成了第二重治疗; 而与此同时, 我们再适时地施以光照, 发挥了 PyTPA 的光动力治疗效果, 完成第三重治疗. 通过纳米纤

图1 (网络版彩色) 探针的精准释放、细胞高效内化和联合治疗作用示意图^[8]

Figure 1 (Color online) Precise release, efficient cellular internalization and combination therapy of multiple-agent-therapy probe^[8]

维治疗、基因干扰和光动力治疗的三重联合治疗，成功地下调了抗凋亡蛋白的表达，有效地抑制了肿瘤的生长。

MAT 探针的发展必将推动肿瘤治疗“更上一层楼”。我们利用模块化多肽将各种模块整合于同一 MAT 探针，

并通过肿瘤触发的自组装有效提高了各模块的内化效率，最终最大程度地发挥了各模块的治疗效果。该工作实现了 MAT 探针的精准释放、高效细胞内化和联合治疗，为 MAT 探针应用于肿瘤治疗提供了一种新方案。

推荐阅读文献

- 1 Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*, 2019, 5: 1749–1768
- 2 McGranahan N, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: Past, present, and the future. *Cell*, 2017, 168: 613–628
- 3 Fan W, Yung B, Huang P, et al. Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy. *Chem Rev*, 2017, 117: 13566–13638
- 4 Cheng Y, Dai J, Sun C, et al. Intracellular H₂O₂-responsive AIEgen with peroxidase-mediated catalysis for inflammatory cell selective imaging and inhibition. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 3123–3127
- 5 Cheng Y, Sun C, Liu R, et al. A multifunctional peptide-conjugated AIEgen for efficient and sequential targeted gene delivery into the nucleus. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 131: 5103–5107
- 6 Xia F, Wu J, Wu X, et al. Modular design of peptide-or DNA-modified AIEgen probes for biosensing applications. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 3064–3074
- 7 Stewart M P, Sharei A, Ding X, et al. *In vitro* and *ex vivo* strategies for intracellular delivery. *Nature*, 2016, 538: 183–192
- 8 Yang J, Dai J, Wang Q, et al. Tumor triggered disassembly of multiple-agent-therapy probe for efficient cellular internalization. *Angew Chem Int Ed*, 2020, doi: 10.1002/anie.202009196