纳米马达“驱动”T细胞深层浸润

周珍珍^{1,2}, 庞媛^{1,2*}, 孙伟^{1,2,3*}

1. 清华大学机械工程系, 生物制造中心, 北京 100084;

2. 清华大学生物制造与快速成形技术北京市重点实验室, 北京 100084;

3. Department of Mechanical Engineering, Drexel University, Philadelphia PA 19104, USA

* 联系人, E-mail: pangyuan31@tsinghua.edu.cn; weisun@tsinghua.edu.cn

Deep infiltration of T cells driven by nanomotors

Zhenzhen Zhou^{1,2}, Yuan Pang^{1,2*} & Wei Sun^{1,2,3*}

¹ Biomanufacturing Center, Department of Mechanical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

² Biomanufacturing and Rapid Forming Technology Key Laboratory of Beijing, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

³ Department of Mechanical Engineering, Drexel University, Philadelphia, PA 19104, USA

* Corresponding authors, E-mail: pangyuan31@tsinghua.edu.cn; weisun@tsinghua.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2021-0986

在众多癌症治疗方式中, 免疫治疗具有一定的特殊性, 即通过激活或增强T细胞等免疫细胞的功能和活性来达到杀死癌细胞的能力, 而非直接靶向癌细胞^[1,2]. 这种治疗方式因为对正常人体组织细胞损伤小、疗效持久、延长生存时间, 近年来日益受到关注. 然而, 肿瘤微环境中T细胞浸润不足和活性受到抑制是目前肿瘤免疫治疗的关键障碍^[3]. 其根本原因包括肿瘤血管结构和功能异常以及肿瘤组织中致密的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)^[4-6]. 血管异常阻碍了T细胞的有效输送和传播, 而致密ECM的存在导致到达肿瘤部位的T细胞面临难以浸润的问题. 纳米马达的运动行为可以促进其自身和负载药物在肿瘤组织中的深度渗透, 该概念自2005年被提出以来, 在二维、三维以及体内水平上不断得到证实^[7-10], 为克服传统癌症治疗方式(如化疗)中存在的组织中药物渗透性差的挑战提供了新的可能性. 然而, 是否能利用纳米马达的这种运动行为促进微米级免疫细胞在实体瘤中的深度渗透, 目前尚未有相关报道.

针对这一问题, 南京大学魏嘉团队及其合作者^[11]首次提出利用纳米马达的运动行为来促进T细胞在实体瘤内的深层浸润, 为肿瘤免疫单一或联合治疗提供了一种全新的设计思路. 该成果于2021年7月28日发表在*Journal of the American Chemical Society*(图1). 该研究构建了一种称为“肝素-叶酸-cy5.5/L-精氨酸(heparin-folate-cy5.5/L-arginine, HFCA)”的一氧化氮(nitric oxide, NO)驱动的纳米马达, 该纳米马达同时负载了化疗剂多西他赛(docetaxel, DTX)和免疫检查点抑制剂抗PD-1(anti-programmed cell death protein 1, aPD1). 由于

肿瘤微环境中NO合酶(NO synthetase, NOS)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的浓度较高, 而人体内L-精氨酸可以通过NOS和ROS等生化反应转化为NO, 因此, HFCA中的L-精氨酸可以持续产生NO从而驱动纳米马达. 通过综合利用纳米马达的运动效应、NO在微环境调节中的重要生理功能、联合制剂的肿瘤消除和T细胞活性的保护能力, 显著改善了T细胞的深层浸润程度和功能活性, 极大提升了肿瘤化疗/免疫联合治疗效率.

同时, 该研究进一步探究了纳米马达的作用机制, 发现纳米级药物和微米级T细胞同时深度渗透的重要原因, 可能在于该纳米马达可以对肿瘤微环境进行调节, 包括促进肿瘤血管系统的正常化和致密ECM的降解. 免疫荧光分析显示, 该纳米马达表现出优异的血管穿透能力, 加速了其跨血管向肿瘤内部的渗透. 此外, 药物DTX的深度渗透可以促进肿瘤消除; 而负载在纳米马达上的aPD1的深度渗透可以更好地对T细胞起到保护作用, 进一步提高杀伤性T细胞的活性, 从而有效实现对肿瘤的杀伤. 体内肿瘤组织中T细胞浸润的效率从2.1%提高到28.2%. 皮下和腹腔植入肿瘤模型均可验证载药NO驱动纳米马达的优异抗肿瘤效果.

该研究中构建的NO驱动的纳米马达, 除了能够促进自身和负载药物的深度渗透外, 还可以促进实体瘤中T细胞的深层浸润和杀伤活性增强, 这是与目前多种现有类型纳米马达的最大区别. 值得指出的是, 由于肿瘤微环境极其复杂, 相比于单一治疗形式, 多种组合的治疗形式(如化疗/免疫联合治疗)对克服复杂微环境引起的肿瘤耐药和复发至关重要.

图1 (网络版彩色)HFCA/DTX/aPD1纳米马达的合成路线, 及其在免疫/化疗联合治疗中的调控机制示意图^[11]. Copyright 2021, American Chemical Society. NO驱动纳米马达调节ECM成分的降解和肿瘤微环境中血管系统的正常化, 从而促进治疗药物(DTX和aPD1)和T细胞的深层渗透. HFCA, 肝素-叶酸-cy5.5/L-精氨酸; DTX, 多西他赛; aPD1, 抗PD1; NO, 一氧化氮; ECM, 细胞外基质

Figure 1 (Color online) The synthetic route of HFCA/DTX/aPD1 nanomotors and the schematic illustration of regulatory mechanism of combined chemotherapy and immunotherapy^[11]. Copyright 2021, American Chemical Society. NO-driven nanomotors regulate ECM degradation and tumor vasculature normalization in the tumor microenvironment, thereby promoting the deep penetration of therapeutic drugs (DTX and aPD1) and T cells. HFCA, heparin-folate-cy5.5/L-arginine; DTX, docetaxel; aPD1, anti-programmed cell death protein 1; NO, nitric oxide; ECM, extracellular matrix

目前改善T细胞浸润的方法大多仅限于单一形式, 用于改善血管异常、降解致密ECM、增加治疗药物和T细胞深度渗透的协同组合解决方案非常少见. 本研究提出了一种全新的免

疫/化疗设计思路, 即“肿瘤识别-自我浸润-肿瘤血管正常化/ECM降解-T细胞浸润-T细胞活化-肿瘤消除”, 可能为未来免疫治疗带来新的突破.

致谢 感谢清华大学春风基金(20201080760)和高等学校学科创新引智计划(“111”计划, B17026)资助.

参考文献

- 1 Ceva P M, Ali A, Czuba-Wojnilowicz E, et al. *In vivo* T cell-targeting nanoparticle drug delivery systems: Considerations for rational design. *ACS Nano*, 2021, 15: 3736–3753
- 2 Salas-Benito D, Pérez-Gracia J L, Ponz-Sarvisé M, et al. Paradigms on immunotherapy combinations with chemotherapy. *Cancer Discov*, 2021, 11: 1353–1367
- 3 Meric-Bernstam F, Larkin J, Tabernero J, et al. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *Lancet*, 2021, 397: 1010–1022
- 4 Chen X, Jia F, Li Y, et al. Nitric oxide-induced stromal depletion for improved nanoparticle penetration in pancreatic cancer treatment. *Biomaterials*, 2020, 246: 119999
- 5 Tian L, Goldstein A, Wang H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming. *Nature*, 2017, 544: 250–254

- 6 Valkenburg K C, de Groot A E, Pienta K J. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. [Nat Rev Clin Oncol](#), 2018, 15: 366–381
- 7 Cai D, Mataraza J M, Qin Z H, et al. Highly efficient molecular delivery into mammalian cells using carbon nanotube spearing. [Nat Methods](#), 2005, 2: 449–454
- 8 Hortelão A C, Carrascosa R, Murillo-Cremaes N, et al. Targeting 3D bladder cancer spheroids with urease-powered nanomotors. [ACS Nano](#), 2019, 13: 429–439
- 9 Lin R Y, Yu W Q, Chen X C, et al. Self-propelled micro/nanomotors for tumor targeting delivery and therapy. [Adv Health Mater](#), 2021, 10: e2001212
- 10 Li J Y, Chen Y P, Li Y Q, et al. Chemotherapeutic and targeted agents can modulate the tumor microenvironment and increase the efficacy of immune checkpoint blockades. [Mol Cancer](#), 2021, 20: 27
- 11 Chen H, Shi T, Wang Y, et al. Deep penetration of nanolevel drugs and micrometer-level T Cells promoted by nanomotors for cancer immunochemotherapy. [J Am Chem Soc](#), 2021, 143: 12025–12037