纳米颗粒抑制肿瘤转移的研究进展

巩茁然, 张晓婷, 戴志飞*

北京大学工学院生物医学工程系, 北京 100871

* 联系人, E-mail: zhifei.dai@pku.edu.cn

2018-01-04 收稿, 2018-02-06 修回, 2018-04-16 接受, 2018-05-10 网络版发表

国家重点研发计划纳米科技专项(2016YFA0201400)资助

摘要 肿瘤转移已经成为癌症治愈的最大难题. 由于传统手术难以完全清除原发灶, 而且传统化疗给药效率低, 使得未被完全清除的肿瘤通过上述两个阶段在远端形成转移灶. 利用纳米颗粒则有望攻克这一难题. 因为它能够在肿瘤部位有效富集、联合如光热治疗等其他疗法, 有效抑制原发灶的增殖转移; 同时它还能够捕获循环肿瘤细胞、富集于特定转移灶器官或淋巴结、抑制肿瘤(如: 脑胶质瘤)的转移和复发. 本文以功能性纳米颗粒为对象, 总结了功能性纳米颗粒在不同肿瘤组织的富集策略, 分析了功能性纳米颗粒清除原发灶的机制和方法, 探讨了功能性纳米颗粒对抑制转移灶生长、扩散、复发的影响, 最后从临床应用的角度对纳米颗粒的研究现状、未来前景以及面临的挑战进行了分析和展望.

关键词 纳米颗粒, 原发灶, CRISPR 技术, 转移灶, 循环肿瘤细胞, 肿瘤复发

现代临床肿瘤治疗中, 如何有效抑制恶性肿瘤转移已经成为当前实现癌症诊断和有效治疗的重大科学挑战之一^[1]. 大量病例分析表明, 肿瘤转移往往会在其治疗过程中“悄无声息”地发生. 例如, 临床试验显示, 抗肿瘤部位血管生成治疗会引起恶性肿瘤局部侵袭和远端转移能力的增强^[2,3]. 临床上也曾有肾细胞癌肾切除术后8年发生孤立性胰腺转移的报道^[4]. 有效抑制肿瘤转移具有挑战性一方面是因为转移后肿瘤细胞表面具有异质性^[5,6], 如同一原位黑色素瘤在不同部位转移灶具有不同表面抗原^[6]. 另一方面转移灶具有耐药性, 文献[7]报道转移性前列腺瘤组织对多西他赛-泼尼松具有很强耐受性. 以上事实表明, 单纯依靠化疗药物治疗或手术切除术无法有效抑制肿瘤转移和复发. 近几年, 将基因治疗、光热治疗(PTT)、光动力治疗(PDT)用于肿瘤治疗的研究屡见不鲜. 但这些疗法自身存在诸多问题, 如基因治疗脱靶率高^[8]、光热治疗穿透肿瘤组织能力有限^[9,10]导

致治疗不彻底易复发、光动力治疗中因肿瘤部位缺氧导致光毒性反应效率低下^[11]. 而将功能性纳米颗粒作为载体应用或联合上述治疗手段可以提高上述治疗手段的治疗效率, 达到抑制肿瘤转移的目的.

纳米颗粒之所以能够抑制肿瘤转移, 是因为其具有抑制原发灶侵袭转移的能力. 具体表现在以下4个方面: (1) 纳米颗粒具有在肿瘤部位富集的能力, 利用“增强渗透和保留(EPR)”效应, 实现对肿瘤或特定组织的非特异性富集; (2) 纳米颗粒表面可以修饰特定的靶分子, 与相应肿瘤的受体进行结合, 从而在EPR效应的基础上进一步增强特定肿瘤部位的富集; (3) 纳米颗粒可以用作基因治疗的载体, 对肿瘤细胞增殖或凋亡相关基因进行调控, 达到抑制肿瘤组织转移的目的; (4) 纳米颗粒参与抑制肿瘤组织上皮细胞间质转换(EMT), 降低恶性肿瘤迁移侵袭的可能性.

转移灶形成过程中, 往往离不开循环肿瘤细胞(CTCs), 少部分CTCs因免疫逃逸形成转移灶. 而纳

引用格式: 巩茁然, 张晓婷, 戴志飞. 纳米颗粒抑制肿瘤转移的研究进展. 科学通报, 2018, 63: 1482–1492

Gong Z R, Zhang X T, Dai Z F. Progress of nanoparticles inhibiting tumor metastasis (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 1482–1492, doi: 10.1360/N972018-00016

米颗粒表面修饰特定靶分子后便可以与CTCs上的某些特异性受体结合,从而识别并富集“伪装”的CTCs,抑制转移灶形成^[12]。目前,文献[13]报道了纳米颗粒可有效抑制乳腺癌的肺转移灶、肝转移灶的生长,说明将纳米颗粒用于抑制转移瘤生长具有一定可行性。此外,纳米颗粒用于抑制肿瘤复发的研究也有报道,如靶向人表皮生长因子受体(EGFR)的分子:西妥昔单抗缀合形成的纳米颗粒可以有效抑制恶性神经胶质瘤(GBM)在脑部的复发^[14]。

综上所述,纳米颗粒在抑制肿瘤转移方面显示出较强的应用前景。本文将从“纳米颗粒抑制原发灶侵袭转移”和“纳米颗粒抑制转移灶增殖扩散”两方面展开综述,并对纳米颗粒应用抑制肿瘤转移的临床前景进行展望。

1 纳米颗粒抑制原发灶侵袭转移

1.1 载药纳米颗粒在原发灶有效富集

1.1.1 纳米颗粒通过EPR效应富集

1986年,日本科学家Matsumura和Maeda^[15]发现纳米颗粒具有利用肿瘤部位松散的脉管系统到达其附近并具有一定停留时间的能力,这种现象被称为EPR效应。随后的几十年里,人们基于EPR效应,开发出了如纳米药物、药物递送系统、示踪肿瘤组织的纳米探针等针对肿瘤的治疗与示踪的技术^[16~23],对肿瘤早期诊断和有效治疗具有重要意义。然而,为了实现纳米颗粒在肿瘤部位的有效富集,其必须在体内具有很强的EPR效应。影响EPR效应强弱的因素之一一是纳米颗粒分子量的大小, Maeda等人^[23]研究表明,分子量大于40 kDa的纳米颗粒具有明显的EPR效应,生物相容性好的纳米颗粒能在体内停留较长时间。此外由于血管内腔带有负电荷,纳米颗粒应避免带有正电荷,以防止在血管内腔表面聚集。另外,一些刺激肿瘤血管舒张的物质如缓激肽、一氧化氮(NO)、过氧亚硝酸根离子、前列腺素、血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子等能选择性提高肿瘤部位血管通透性,进而增强纳米颗粒的EPR效应,使其有效递送到肿瘤部位。Tahara等人^[21]成功合成了包有NO的脂质体NONOate-LP,并对其肿瘤部位富集能力进行了评价。结果表明, NONOate-LP与未包埋NO的聚乙二醇化脂质体具有相似的血液保留性,但其肿瘤部位积累量却显著提高,进而得出NO作为渗透性因子

可有效增强肿瘤部位EPR效应的结论。然而,纳米颗粒通过EPR效应富集于肿瘤组织受到肿瘤微环境异质性、肿瘤部位血管通透性等因素的限制。Chauhan等人^[24]评估了血管内皮细胞生长因子II(VEGF-II)对不同粒径大小的纳米颗粒递送的效果。结果表明,阻断VEGF-II来修复乳腺癌异常血管后,粒径为12 nm的纳米颗粒递送效果明显改善,而粒径为125 nm的纳米颗粒递送则被抑制。这说明控制纳米颗粒的粒径是使纳米颗粒通过EPR效应富集在肿瘤部位的主要手段。但是,目前用于研究的功能性纳米颗粒往往需要表面修饰,粒径大多超过12 nm尺寸阈值,限制了纳米颗粒通过EPR效应的递送效率,因此需要在纳米颗粒的粒径与功能性之间寻找一种平衡。Jiang等人^[25]对中等大小粒径(40 nm左右)的纳米颗粒做了肿瘤部位的递送分布的研究,结果表明在阻断VEGF-II的条件下,中等大小的纳米颗粒向肿瘤部位递送的效率是可以接受的,但是仍会遭遇尺寸扩散障碍,影响递送效率。因此,在构建利用EPR效应实现肿瘤富集的纳米颗粒时既要考虑纳米颗粒的尺寸,又要使其具有良好功能性。

1.1.2 纳米颗粒的主动靶向富集

某些肿瘤组织周围微环境复杂,体现在血管分布密集、组织结构致密、通透性差等方面。这类微环境EPR效应弱,纳米颗粒往往很难进入肿瘤内部。针对这一类肿瘤,人们利用纳米颗粒的易修饰性,将配体分子修饰在纳米颗粒表面,使其具有主动靶向特定肿瘤组织的功能。事实上,配体介导的主动靶向治疗有望成为一种安全有效的治疗手段。曲妥珠单抗(Tz)是人表皮生长因子受体II(HER-2)的抗体^[26],经其修饰的纳米颗粒可以实现对HER-2阳性乳腺癌的主动富集。最近的研究表明,每个纳米颗粒上所附的抗体数与其在肿瘤部位的富集能力并不呈正相关性。Colombo等人^[27]构建了Tz修饰的金纳米颗粒,通过静脉注射观察其在MCF-7乳腺癌(HER-2阳性)小鼠体内的分布情况,并研究了每个纳米颗粒上被修饰的Tz抗体数对其富集程度的影响。结果表明,仅附着—个抗体的金纳米颗粒在肿瘤组织显示出最好的富集效果。

利用肿瘤组织附近的特殊微环境也可以实现纳米颗粒对其的“主动靶向”。与人体大多数正常组织不同,肿瘤组织附近pH呈微酸性。研究者根据这一性质开发出pH响应性纳米颗粒,其作为一种递送载

体可以有效缩短药物到达肿瘤部位的时间,并提高其在肿瘤部位的富集程度.例如将化疗药物包埋于这种纳米颗粒可改善化疗普遍存在的药物利用率低、靶向性差的现状^[28];将光敏剂包埋于这种纳米颗粒可有效缩短探针到达肿瘤部位的时间,提高光动力治疗效果^[29].

纳米颗粒若要更多地富集于肿瘤部位,则需要改善其生物相容性,以延长血液循环时间,同时增强对肿瘤组织的渗透效应. Su等人^[30]制备了一种红细胞膜包裹的精甘天冬氨酸肽(iRGD)修饰型纳米颗粒(RBC-iRGD-NPs),并建立转移性4T1乳腺癌模型进行抗肿瘤研究,结果表明RBC-iRGD-NPs可抑制90%以上的原位肿瘤增殖,同时抑制95%的肺转移,而未包裹红细胞的纳米颗粒iRGD-NPs仅能抑制70%的肺转移. 这项研究表明,生物相容性好的纳米颗粒具有较强保留时间,能够向原发灶长时间给药,抑制其转移(图1).

综上所述,纳米颗粒通过EPR效应和多种“主动靶向”方式可有效富集并作用于肿瘤部位. 纳米颗粒本身或其内部搭载的活性分子因此能够有效抑制肿瘤组织的增殖与侵袭,实现对肿瘤转移的抑制.

1.2 功能性纳米颗粒有效清除原发灶并抑制其转移

1.2.1 功能性纳米颗粒有效抑制肿瘤的上皮间充质转化(EMT)

EMT是上皮细胞转变为恶性肿瘤细胞,并获得迁移侵袭能力的重要过程^[31]. 上皮性卵巢癌(EOC)是

一种致命的妇科恶性肿瘤,其肿瘤组织高水平表达EMT标志物,因此具有高耐药性和高复发率.抑制EMT过程中的标志物(如TWIST)是抑制其转移的关键. Arvizo等人^[32]发现未经修饰的金纳米粒(Au-NP)的粒径大小会影响EOC增殖水平. 进一步探究发现,Au-NP的粒径大小与抑制肿瘤细胞的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活性和其摄取程度有关,而MAPK级联对控制细胞有丝、无丝分裂起着至关重要的作用^[33]. Arvizo课题组^[34-36]随后在体外利用Au-NP对卵巢癌细胞进行治疗,结果表明Au-NP可以使几乎所有涉及肿瘤生长和转移的细胞因子发生逆向变化,使卵巢癌细胞的上皮可塑性回转,抑制其生长和转移. 此外也有针对EMT过程的标志物构建功能性siRNA小分子,并用纳米颗粒递送至卵巢癌组织,抑制其生长的研究. Roberts等人^[37]设计了两种针对EMT标志物TWIST的siRNA,并将其用介孔二氧化硅纳米颗粒递送至卵巢癌组织. 结果表明,该功能性纳米颗粒能够进入靶细胞并成功调控TWIST的表达,抑制卵巢癌组织的生长和EMT转化. 针对EOC和其他TWIST过度表达的癌症,这一体系具有抗转移和化疗耐药的潜在应用价值.

1.2.2 功能性光热纳米颗粒清除原位瘤并抑制转移

光热治疗(PTT)是一种具有很大发展潜力的肿瘤微创治疗手段. 通过在肿瘤部位富集具有较强近红外吸收的分子(光热剂),并用相应波长近红外光激发,从而达到在肿瘤部位产生大量的热,使肿瘤组织失活的目的. 但是,游离光热剂分子不能有效富集在肿瘤部位,或在肿瘤部位的停留时间十分有限. 利用纳米颗粒递送光热剂可以提高其在肿瘤部位的富集和停留时间. Ke等人^[38]将超顺磁性氧化铁纳米粒(SPIOs)中包埋了全氟溴辛烷(PFOB),并在外层包裹了聚乙二醇化金纳米壳层(PGS),最终得到的新型金纳米胶囊PGS-SP-NCs可以用于超声/磁共振成像引导下的肿瘤光热消融. 由于纳米颗粒良好的EPR效应,PGS-SP-NCs可以很好地靶向到肿瘤部位. 实验证明该纳米颗粒能够在肿瘤部位积聚2 h左右,可为手术导航提供充足的时间. 该研究还验证了PGS-SP-NCs在肿瘤部位的充分积累可以引发局部光热消融,治疗后肿瘤生长抑制率为82.2%. 这项研究表明纳米颗粒可作为载体,有效延长光热剂在肿瘤部位停留时间,提高光热治疗效率,清除原位肿瘤.

此外,利用纳米颗粒的可修饰性,同时搭载光热

图1 (网络版彩色)红细胞膜包被的iRGD修饰型纳米颗粒^[30]

Figure 1 (Color online) The RBC-mimetic iRGD modified NPs^[30]

剂和化疗药物以实现PTT与化疗的联合治疗。相对于单一化疗手段,联合治疗可以更全面地清除原位肿瘤并抑制肿瘤转移。Chen等人^[39]将人血清白蛋白(HSA)、吲哚青绿素(ICG)、紫杉醇(PTX)自组装成HSA-ICG-PTX纳米颗粒。其中,ICG是美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗转移性乳腺癌的药物,同时是一种很好的光热剂,具有良好的光热转换效率。PTX则是被美国国家综合癌症网络(NCCN)乳腺癌临床实践指南指定用于治疗复发转移性乳腺癌的首选药物之一^[40]。HSA是一种具有良好生物相容性的载体平台,其与PTX结合用于转移性乳腺癌患者的预处理已经被美国FDA批准^[41]。Chen等人^[39]建立了小鼠的乳腺癌肺转移模型,并对该肿瘤模型进行了化疗与PTT的联合治疗。实验结果表明HSA-ICG-PTX可以有效富集在转移灶;与化疗组相比,经过HSA-ICG-PTX联合治疗后小鼠肿瘤组织完全清除,寿命明显延长。因此,化疗/PTT联合治疗具有有效清除原位肿瘤,并抑制其转移的能力。

纳米光热治疗剂具有肿瘤靶向效果好、肿瘤部位停留时间长、光热治疗效率高等优点,在肿瘤治疗、药物控释等领域展现出巨大的应用价值。然而,目前研究的多数纳米光热转换材料普遍存在体内难降解的问题,一定程度上阻碍其应用于临床。因此,开发一种性能优越且生物降解性好的纳米材料,便成为了该领域亟待解决的关键科学问题之一。近日,Jiang等人^[42]制备出一种利用红细胞膜伪装的天然黑色素纳米粒Melanin@RBC用于增强肿瘤光热治疗。研究发现,Melanin@RBC在近红外区域具有较强的吸收,相比于人工合成的类黑色素纳米颗粒,其光热转换效率明显提高。红细胞膜壳层可延长其在体内的循环时间,增强纳米颗粒在肿瘤部位的富集。且天然黑色素作为一种可降解的生物高分子,可被人体内的H₂O₂降解,具有良好的生物安全性。这项研究不但为纳米光热治疗的研究提供了新的思路,而且有望推动纳米光热治疗剂的临床应用,具有很强的现实意义。

然而,光热治疗仍存在许多不足之处。如近红外光穿透能力较弱,作用于深部肿瘤组织时受到限制,光热剂不能被全部激发,降低光热治疗效果的同时也会使肿瘤原位复发或产生转移。如今,研究者正在致力于解决深部肿瘤的光热治疗后易复发问题,有望获得一定突破性进展。另外,纳米光热剂对人体的

毒性也尚未进行全面的评估,其生物安全性遭受质疑。因此,要真正实现纳米光热剂应用于临床上肿瘤的治疗,任重而道远。

1.2.3 纳米颗粒作为基因编辑载体抑制肿瘤生长转移

“CRISPR”是近几年新兴的一种基因编辑技术,其原理是自然界原核生物的免疫机制^[43]。通过对原核细菌的3种亚型免疫机制进行研究,人们已经建立了基于II型CRISPR免疫机制的Cas-9基因编辑系统:Cas-9蛋白、crRNA和tracrRNA^[44,45]。2011年,Sapranauskas等人^[46]成功将嗜热链球菌CRISPR3/Cas系统可以转移到大肠杆菌中并提供针对质粒转化和噬菌体感染的异源保护,标志着CRISPR成功实现异源移植。随着Cong等人^[47]首次在人源细胞中实现由Cas-9介导的基因组定向编辑,至此,Cas-9基因编辑系统便作为一种新型基因治疗手段进入到人们的视野中,成为一种治疗肿瘤的备选方案。肿瘤细胞内部具有编码细胞表面受体的基因,它们的突变或失活会导致细胞黏附能力的下降,促使肿瘤转移。Cas-9可以在人体中定向“敲除”相关的突变基因,从而可以在基因层面上抑制原发灶转移。

Cas-9系统主要通过质粒或病毒实现递送,然而这两种递送方式存在许多问题。如编码Cas-9和sgRNA的质粒具有很强的负电性,并且尺寸较大,很难有效递送至肿瘤部位;病毒载体虽然具有较高的基因转染效率,但是它们的安全性较差,可能导致体内基因诱变等不良后果^[48]。最近,多篇文献报道了利用纳米颗粒成功将Cas-9系统递送到细胞内,实现了对相应基因的编辑^[49-54]。Pik1基因与肿瘤增殖直接相关,它表达的Pik1激酶可调节细胞的增殖发育、DNA损伤应答等过程。Zhen等人^[51]制备了一种经前列腺特异性膜抗原修饰的脂质体,并同时搭载Cas-9系统。结果表明该脂质体可成功将Cas-9递送至前列腺癌组织,并对肿瘤细胞Pik1基因进行编辑。Wang等人^[54]利用功能性纳米金颗粒,成功将Cas-9系统递送至人源黑色素瘤细胞,并成功抑制了Pik1基因的表达,进而抑制了黑色素瘤的生长,并且促进其凋亡过程。同时,该研究间接地证明了将纳米颗粒作为Cas-9系统的载体,可降低Pik1基因的脱靶率。以上研究表明,纳米颗粒作为Cas-9载体,可以有效克服递送障碍,降低脱靶率,成功实现对靶向基因的定向编辑。然而,纳米颗粒用于基因递送也存在颗粒尺寸

不易控制、装载效率不高、递送过程存在泄漏风险等问题仍需进一步解决。

综上所述,纳米颗粒具有靶向富集到肿瘤部位、多角度抑制肿瘤侵袭转移的能力。然而,纳米颗粒也有其自身的不足,如粒径大小不易控制、体内难以代谢等,如何弥补这些不足成为当前学者研究的重点。上文提到的一些较为前沿的科学研究,均在不同方面一定程度上改变纳米颗粒的特性,使其具有适宜的尺寸、更好的生物相容性、更低的生物毒性、更好的治疗效果。随着研究的深入,人们将更加了解纳米颗粒与肿瘤组织的关系,纳米颗粒有望成为未来肿瘤治疗的中流砥柱。

2 纳米颗粒抑制转移灶增殖扩散

肿瘤治疗后转移灶生长及扩散一直是临床上难以解决的问题,也是目前多数癌症死亡率居高不下的原因之一。与原发灶相比,肿瘤转移灶具有异质性、血管化程度低、耐药性强等特点。因此针对原发灶的治疗手段应用于转移灶的治疗效果不理想。为了解决转移灶生长及扩散的问题,人们将研究思路转向利用纳米颗粒抑制转移灶增殖扩散的途径。纳米颗粒在抑制肿瘤细胞(CTCs)的体内循环、靶向富集并抑制转移灶增殖等方面扮演着重要的角色。此外,纳米颗粒用于抑制肿瘤复发的研究也有报道,如人表皮生长因子受体(EGFR)的靶分子:西妥昔单抗缀合形成的纳米颗粒可有效抑制恶性神经胶质瘤(GBM)在脑部的复发^[14]。利用功能性的纳米颗粒可以抑制肿瘤转移灶的生长扩散,对治愈肿瘤具有实际意义。

2.1 纳米颗粒抑制CTCs的体内循环

CTCs的体内循环是肿瘤转移的“始作俑者”。在肿瘤转移的初期阶段,为了成功将转移灶建立在远端的宿主器官上,CTCs需要克服很多障碍^[55,56],使得“转移”是个长期且低效的过程。但是正因为如此,少部分CTCs得以逃脱免疫系统的监视^[55],并逐渐实现对宿主器官的突破,最终建立转移灶。因此,抑制CTCs在体内的循环是防止肿瘤转移的关键一环,若要实现这一过程,首先要在血液循环中有效靶向并捕获CTCs。纳米颗粒具有易修饰、良好的靶向性等优势,使得其在体循环上亿血细胞的背景中有效捕获CTCs成为可能。目前研究人员已经开发了几种从

外周血中选择性富集CTCs的方法,包括构建具有高特异性免疫的磁性纳米颗粒^[57]、开发针对不同尺寸CTCs的过滤筛查系统^[58]、以及构建抗体偶联的双层脂质结构^[59]等。

高特异性免疫磁法采用磁性纳米颗粒作为分离介质,将相应抗体修饰在纳米颗粒以用于结合CTCs^[60-62]。Xiong等人^[12]将带有抗上皮细胞黏附分子抗体修饰的白细胞膜覆于磁性纳米簇表面,得到了一种“仿生磁性免疫纳米簇(IMSs)”。它能够在体内伪装成同源白细胞膜,减少外周血白细胞对纳米颗粒的吸附;同时将白细胞膜叠氮化,使得其能够吸附可控密度的二苯并环辛烯基改性抗体。经过实验验证,证明了IMSs具有较高的CTCs识别效率,能够高效富集CTCs,为后续清除血液中的CTCs提供了一种研究思路。另一方面,利用微流控技术抑制CTCs在体内的循环也是近年来的研究热点。微流控芯片具有易制备、流动可控、试剂消耗量极低、分析速度快等特点。将功能性纳米颗粒与微流控技术结合,制备出能够快速有效识别回收CTCs的微流控芯片也具有应用潜力。Park等人^[63]将纳米金颗粒纳入微流控芯片内,并用戊硫醇进行修饰,制备出能够捕获并有效分离CTCs的微流控芯片NP-HB CTC-Chip。同时,该芯片能够通过硫醇交换反应,将来自转移性乳腺癌的间充质和上皮癌细胞的CTCs进行回收而对血细胞无显著损害。该芯片具有易于制造、表面易修饰、结构可控的优点,能够促进CTCs与之结合并被有效回收。

总之,利用纳米颗粒捕获并回收CTCs是一种针对抑制肿瘤转移的研究思路,期待未来能有更大的突破。

2.2 纳米颗粒有效靶向并清除转移灶

2.2.1 纳米颗粒靶向并清除器官或组织的转移灶

转移灶往往存在一系列的生物屏障,包括药物向非肿瘤组织分布、限制药物和内皮细胞结合/外渗、跨肿瘤细胞膜和组织的递送受损、以及较强的耐药性等。另外,特定的癌症往往具有特定的转移器官,如乳腺癌的肺转移、肝转移等。以上这些问题使得传统化疗药物不能有效富集于肿瘤部位。因此,开发一种针对特定癌症转移部位的功能性纳米颗粒递送系统能够将药物靶向富集到转移灶,提高治疗效率。目前,针对乳腺癌的肺转移与肝转移,研究人员已经成功建立相应的肿瘤转移模型,并用功能性纳米颗粒

对其进行有效治疗。Xu等人^[13]开发了一种“可注射式纳米颗粒发生器”(iNPG), 首先将阿霉素(DOX)共价聚合到L-谷氨酸上, 组成具有pH响应的p-DOX, 后将其装载到盘状硅基载体颗粒的纳米孔中, 组成iNPG-pDOX纳米颗粒。该纳米颗粒可利用血管动力学和自然向性定位到转移部位, 并持续释放pDOX颗粒。因肿瘤组织微环境pH较低, pDOX纳米颗粒可靶向肿瘤组织并有效释放DOX, 从而实现转移灶局部给药。实验者采用BALB/C小鼠建立了4T1肺转移模型, 通过进行对照实验, 发现相比于游离DOX和游离pDOX, iNPG-pDOX在转移灶释药的能力更强, 同时证明了iNPG-pDOX可在小鼠肺部有效富集且持续性保留, 大幅提高转移灶给药效率。

2.2.2 纳米颗粒靶向并清除淋巴结转移灶

肿瘤通过淋巴道转移是最常见的肿瘤早期转移类型^[64]。目前, 临床手术和放射治疗是去除淋巴结转移的常见方法^[65], 治疗后体内可能会有肿瘤组织残留, 后期复发概率较大^[66,67]。利用纳米颗粒抑制肿瘤的淋巴结转移则是解决该问题的一种新思路, 如纳米颗粒能够抑制黑色素瘤的淋巴结转移^[66-70]。Cabral等人^[71]将奥沙利铂包载于聚合物胶束内, 形成DACHPt纳米胶束, 在小鼠体内建立黑色素瘤转移模型并注射DACHPt胶束, 探究该胶束抑制黑色素瘤的生长及其淋巴结转移的效果。实验结果表明, 负载DACHPt的纳米胶束优先积累在转移性淋巴结中。此外, 研究人员为了探究DACHPt胶束粒径大小对转移性淋巴结靶向效率的影响, 分别制备了30和70 nm的DACHPt胶束进行研究。结果表明, 30 nm的DACHPt胶束可以有效积累在转移灶附近, 并且具有更好的转移灶渗透能力; 低于50 nm的DACHPt纳米胶束可有效抑制淋巴结转移, 降低其复发率。以上研究表明纳米颗粒具有靶向富集转移淋巴结的能力, 而纳米载体的粒径大小是影响其靶向渗透淋巴结转移灶的重要因素之一。因此, 在不损失纳米颗粒功能的前提下减小纳米颗粒的尺寸依旧是一个重要课题。

2.3 纳米颗粒抑制肿瘤复发

当前, 抑制肿瘤复发是治愈癌症的一道瓶颈。恶性神经胶质瘤(GBM)是一种具有高度侵略性和破坏性且对化疗药物存在抗性的脑部肿瘤, 临床上仍利用传统手术切除瘤组织并联合放化疗对患者实施治疗^[72]。但由于GBM具有高侵入性, 部分GBM会浸润

到周围正常的大脑组织中, 使得手术难以对GBM瘤块完全切除^[73]。同时, 血脑屏障也会干预外来抗肿瘤药物进入GBM组织^[74]。总之, 临床上治愈GBM仍是一项艰巨的任务。

但是, 研究发现, 人表皮生长因子受体(EGFR)在GBM中呈现出与正常组织显著不同的高表达量。这也是当前研究人员治愈GBM的一项突破口。西妥昔单抗可以与人EGFR细胞外结构域的免疫球蛋白G1亚类结合, 因此用西妥昔单抗靶向原型(wt)EGFR和EGFRvII-缺失突变体都是极有可能的^[75]。然而西妥昔单抗分子尺寸较大, 难以穿过血脑屏障, 至今仍未大规模用于临床治疗GBM^[76]。Mahmoudi等人^[77]曾指出, 铁磁性纳米颗粒能够靶向到特定器官, 且可用于脑肿瘤磁共振成像(MRI), 因此是一种治疗脑肿瘤的理想材料。Kaluzova等人^[14]将西妥昔单抗和氧化铁磁性纳米颗粒缀合形成新的纳米颗粒IONPs, 并对胶质瘤干细胞(GSC)和GBM瘤细胞进行体外靶向治疗。实验结果表明, 使用IONPs比单独使用西妥昔单抗具有更好的治疗效果; 西妥昔单抗IONPs复合物中的西妥昔单抗通过靶向EGFR, 不仅抑制EGFR信号通路, 而且有助于将IONP富集于GBM细胞表面, 增加了细胞毒性, 使其凋亡。在动物层面上, 研究人员利用异种移植小鼠和健康的无免疫缺陷小鼠建立了三种原位颅内GBM肿瘤模型。运用MRI和组织病理学研究手段, 研究人员在3种肿瘤模型中均观察到IONPs分布于异种移植肿瘤组织。这表明西妥昔单抗-IONPs可能具有潜在靶向GBM瘤灶和渗透到远端瘤组织的能力。在所有3种模型中, 使用西妥昔单抗-IONPs治疗后的GBM异种移植裸鼠的存活时间显著延长, 说明IONPs发挥了极其重要的治疗作用。

纳米颗粒可以分别从肿瘤转移、复发角度中的各个步骤入手实现对转移灶的清除, 如抑制CTCs循环和靶向清除转移灶。除此之外, 纳米颗粒在抑制肿瘤复发层面也具有进一步研究的价值, 相信在不久的将来会产生更多突破性进展。

3 总结与展望

纳米颗粒通过EPR效应和主动靶向可有效富集在原发肿瘤部位, 可以广泛应用于EMT过程的抑制、光热治疗及其联合治疗、基因编辑等治疗思路。抑制EMT转换是预防肿瘤产生及转移的关键策略, 也是“纳米界”未来研究的热点问题之一。研究表明

未经修饰的纳米金颗粒可有效抑制EMT过程,从而实现抗肿瘤转移.化疗/PTT的联合治疗具有有效清除原位肿瘤,并抑制其转移的能力.利用CRISPR 基因编辑技术治疗癌症是一种具有很强应用前景的方法.目前,已经报道了纳米颗粒作为Cas-9系统的载体实现对肿瘤生长/转移相关基因的定向编辑.这意味着纳米颗粒可以联合基因编辑技术实现对原位肿瘤生长的抑制,进而抑制其转移.

纳米颗粒抑制转移灶增殖扩散主要是通过抑制CTCs形成转移灶、靶向并清除转移灶、抑制肿瘤复发3个方面实现的.抑制CTCs形成转移灶是抑制肿瘤转移的关键问题之一,利用磁性纳米簇修饰相关抗体,在血液循环中实现对CTCs的有效富集,并抑制其循环;利用纳米颗粒开发微型芯片,也能在血液循环中实现对CTCs的捕捉与富集.功能化纳米颗粒具有“定点杀伤”转移灶的能力.如针对乳腺癌的肺转移,研究人员利用血管动力学和自然向性将纳米颗粒定位到转移瘤,并利用微环境响应性实现局部给药,达到清除转移瘤的目的;纳米颗粒亦可与药物结合,对淋巴结转移灶进行有效清除.以上研究均表明纳米颗粒较其他药物或递送系统相比具有更明显的优势,说明纳米

颗粒应用于抑制肿瘤转移是一项机遇与挑战共存的艰巨任务.肿瘤“复发”一直是临床治疗癌症中的难题.研究人员将抑制EGFR表达的抗体搭载于磁性纳米颗粒中,利用磁共振成像精确定位肿瘤的同时,借助磁性纳米颗粒良好的靶向性,实现抗EGFR抗体在肿瘤部位的精确释放,抑制EGFR因子表达,最终对转移瘤生长或二次复发形成有效抑制.

然而,目前FDA已批准用于肿瘤转移治疗的纳米药物仅有十余种,纳米颗粒真正应用于临床,还需要漫长的过程.具有临床应用价值的纳米颗粒需要具有良好的生物相容性,较长的体内循环时间,能够被人体代谢等特性.并且纳米颗粒的制备需要达到可控制、可重复、可批量化生产的要求,保证产品质量的稳定是其实现临床应用的前提条件.

当然,将纳米颗粒应用于肿瘤转移治疗是一项机遇与挑战并存的工作.人们将致力于在肿瘤部位富集、提高肿瘤治疗效率、捕获肿瘤转移相关细胞、抑制肿瘤转移相关细胞因子的表达等方面构建更具功能化的纳米颗粒,并在临床应用中取得突破.纳米疗法将会改变癌症治疗的现有模式,从而真正实现癌症的有效治愈,造福人类社会.

参考文献

- Schroeder A, Heller D A, Winslow M M, et al. Treating metastatic cancer with nanotechnology. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 39–50
- Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell*, 2009, 15: 220–231
- Ebos J M L, Lee C R, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell*, 2009, 15: 232–239
- Hirota T, Tomida T, Iwasa M, et al. Solitary pancreatic metastasis occurring eight years after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Int J Pancreatol*, 1996, 19: 145–153
- Baldus S E, Schaefer K L, Engers R, et al. Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 790–799
- Albino A P, Lloyd K O, Houghton A N, et al. Heterogeneity in surface antigen and glycoprotein expression of cell lines derived from different melanoma metastases of the same patient. Implications for the study of tumor antigens. *J Exp Med*, 1981, 154: 1764–1778
- Seruga B, Ocana A, Tannock I F. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8: 12–23
- Pattanayak V, Lin S, Guilinger J P, et al. High-throughput profiling of off-target DNA cleavage reveals RNA-programmed Cas9 nuclease specificity. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 839–843
- He X, Bao X, Cao H, et al. Tumor-penetrating nanotherapeutics loading a near-infrared probe inhibit growth and metastasis of breast cancer. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 2831–2839
- Zou L, Wang H, He B, et al. Current approaches of photothermal therapy in treating cancer metastasis with nanotherapeutics. *Theranostics*, 2016, 6: 762–772
- Zheng D W, Li B, Li C X, et al. Carbon-dot-decorated carbon nitride nanoparticles for enhanced photodynamic therapy against hypoxic tumor via water splitting. *ACS Nano*, 2016, 10: 8715–8722
- Xiong K, Wei W, Jin Y, et al. Biomimetic immune-magnetosomes for high-performance enrichment of circulating tumor cells. *Adv Mater*, 2016, 28: 7929–7935

- 13 Xu R, Zhang G, Mai J, et al. An injectable nanoparticle generator enhances delivery of cancer therapeutics. *Nat Biotechnol*, 2016, 34: 414–418
- 14 Kaluzova M, Bouras A, Machaidze R, et al. Targeted therapy of glioblastoma stem-like cells and tumor non-stem cells using cetuximab-conjugated iron-oxide nanoparticles. *Oncotarget*, 2015, 6: 8788–8806
- 15 Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res*, 1986, 46: 6387–6392
- 16 Nam T, Park S, Lee S Y, et al. Tumor targeting chitosan nanoparticles for dual-modality optical/MR cancer imaging. *Bioconjug Chem*, 2010, 21: 578–582
- 17 Silindir M, Erdoğan S, Özer A Y, et al. Liposomes and their applications in molecular imaging. *J Drug Target*, 2012, 20: 401–415
- 18 Jakobsohn K, Motiei M, Sinvani M, et al. Towards real-time detection of tumormargins using photothermal imaging of immune-targeted gold nanoparticles. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 4707–4713
- 19 Ogawa M, Regino C A, Seidel J, et al. Dual-modality molecular imaging using antibodies labeled with activatable fluorescence and a radionuclide for specific and quantitative targeted cancer detection. *Bioconjugate Chem*, 2009, 20: 2177–2184
- 20 Keereweer S, Mol I M, Kerrebijn J D, et al. Targeting integrins and enhanced permeability and retention (EPR) effect for optical imaging of oral cancer. *J Surg Oncol*, 2012, 105: 714–718
- 21 Tahara Y, Yoshikawa T, Sato H, et al. Encapsulation of a nitric oxide donor into a liposome to boost the enhanced permeation and retention (EPR) effect. *Med Chem Comm*, 2017, 8: 415–421
- 22 Yang Y, Tai X, Shi K, et al. A new concept of enhancing immuno chemotherapeutic effects against B16F10 tumor via systemic administration by taking advantages of the limitation of EPR effect. *Theranostics*, 2016, 6: 2141–2160
- 23 Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging *in vivo*. *Adv Drug Delivery Rev*, 2013, 65: 71–79
- 24 Chauhan V P, Stylianopoulos T, Martin J D, et al. Normalization of tumour blood vessels improves the delivery of nanomedicines in a size-dependent manner. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7: 383–388
- 25 Jiang W, Huang Y, An Y, et al. Remodeling tumor vasculature to enhance delivery of intermediate-sized nanoparticles. *ACS Nano*, 2015, 9: 8689–8696
- 26 Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, et al. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer*, 2005, 93: 552–556
- 27 Colombo M, Fiandra L, Alessio G, et al. Tumour homing and therapeutic effect of colloidal nanoparticles depend on the number of attached antibodies. *Nat Commun*, 2016, 7: 13818
- 28 Tang S, Meng Q, Sun H, et al. Dual pH-sensitive micelles with charge-switch for controlling cellular uptake and drug release to treat metastatic breast cancer. *Biomaterials*, 2017, 114: 44–53
- 29 Tong H, Wang Y, Li H, et al. Dual pH-responsive 5-aminolevulinic acid pseudopolyrotaxane prodrug micelles for enhanced photodynamic therapy. *Chem Commun*, 2016, 52: 3966–3969
- 30 Su J, Sun H, Meng Q, et al. Long circulation red-blood-cell-mimetic nanoparticles with peptide-enhanced tumor penetration for simultaneously inhibiting growth and lung metastasis of breast cancer. *Adv Funct Mater*, 2016, 26: 1243–1252
- 31 Cooke V G, LeBleu V S, Keskin D, et al. Pericyte depletion results in hypoxia-associated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis mediated by met signaling pathway. *Cancer Cell*, 2012, 21: 66–81
- 32 Arvizo R R, Saha S, Wang E, et al. Inhibition of tumor growth and metastasis by a self-therapeutic nanoparticle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 6700–6705
- 33 Cordenonsi M, Montagner M, Adorno M, et al. Integration of TGF- β and Ras/MAPK signaling through p53 phosphorylation. *Science*, 2007, 315: 840–843
- 34 Dumont N, Arteaga C L. Targeting the TGF β signaling network in human neoplasia. *Cancer Cell*, 2003, 3: 531–536
- 35 Siegel P M, Massagué J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF- β in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 807–820
- 36 Eichhorn P J A, Rodón L, González-Juncà A, et al. USP15 stabilizes TGF- β receptor I and promotes oncogenesis through the activation of TGF- β signaling in glioblastoma. *Nat Med*, 2012, 18: 429–435
- 37 Roberts C M, Shahin S A, Wen W, et al. Nanoparticle delivery of siRNA against TWIST to reduce drug resistance and tumor growth in ovarian cancer models. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2017, 13: 965–976
- 38 Ke H, Wang J, Tong S, et al. Gold nanoshelled liquid perfluorocarbon magnetic nanocapsules: A nanotheranostic platform for bimodal ultrasound/magnetic resonance imaging guided photothermal tumor ablation. *Theranostics*, 2014, 4: 12–23
- 39 Chen Q, Liang C, Wang C, et al. An imagable and photothermal “abraxane-like” nanodrug for combination cancer therapy to treat subcutaneous and metastatic breast tumors. *Adv Mater*, 2015, 27: 903–910

- 40 National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer V. 2.2008, 2010
- 41 Miele E, Spinelli G P, Miele E, et al. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane® ABI-007) in the treatment of breast cancer. *Int J Nanomed*, 2009, 4: 99
- 42 Jiang Q, Luo Z, Men Y, et al. Red blood cell membrane-camouflaged melanin nanoparticles for enhanced photothermal therapy. *Biomaterials*, 2017, 143: 29–45
- 43 Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science*, 2010, 327: 167–170
- 44 Garneau J E, Dupuis M E, Villion M, et al. The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature*, 2010, 468: 67–71
- 45 Deltcheva E, Chylinski K, Sharma C M, et al. CRISPR RNA maturation by *trans*-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature*, 2011, 471: 602–607
- 46 Sapranaukas R, Gasiunas G, Fremaux C, et al. The streptococcus thermophilus CRISPR/Cas system provides immunity in *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: 9275–9282
- 47 Cong L, Ran F A, Cox D, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 2013, 339: 819–823
- 48 Nault J C, Datta S, Imbeaud S, et al. Recurrent AAV2-related insertional mutagenesis in human hepatocellular carcinomas. *Nat Genet*, 2015, 47: 1187–1193
- 49 Yin H, Song C Q, Dorkin J R, et al. Therapeutic genome editing by combined viral and non-viral delivery of CRISPR system components *in vivo*. *Nat Biotechnol*, 2016, 34: 328–333
- 50 Chen Z, Liu F, Chen Y, et al. Targeted delivery of CRISPR/Cas9-mediated cancer gene therapy via liposome-templated hydrogel nanoparticles. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1703036
- 51 Zhen S, Takahashi Y, Narita S, et al. Targeted delivery of CRISPR/Cas9 to prostate cancer by modified gRNA using a flexible aptamer-cationic liposome. *Oncotarget*, 2017, 8: 9375–9387
- 52 Mout R, Ray M, Yesilbag T G, et al. Direct cytosolic delivery of CRISPR/Cas9-ribonucleoprotein for efficient gene editing. *ACS Nano*, 2017, 11: 2452–2458
- 53 Lee K, Conboy M, Park H M, et al. Nanoparticle delivery of Cas9 ribonucleoprotein and donor DNA *in vivo* induces homology-directed DNA repair. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 889–901
- 54 Wang P, Zhang L, Xie Y, et al. Genome editing for cancer therapy: Delivery of Cas9 protein/sgRNA plasmid via a gold nanocluster/lipid core-shell nanocarrier. *Adv Sci*, 2017, 4: 1700175
- 55 Mohme M, Riethdorf S, Pantel K. Circulating and disseminated tumour cells—Mechanisms of immune surveillance and escape. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 155–167
- 56 Massagué J, Obenauf A C. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*, 2016, 529: 298–306
- 57 Wen C Y, Wu L L, Zhang Z L, et al. Quick-response magnetic nanospheres for rapid, efficient capture and sensitive detection of circulating tumor cells. *ACS Nano*, 2013, 8: 941–949
- 58 Mohamed H, Murray M, Turner J N, et al. Isolation of tumor cells using size and deformation. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 8289–8295
- 59 Wu J C, Tseng P Y, Tsai W S, et al. Antibody conjugated supported lipid bilayer for capturing and purification of viable tumor cells in blood for subsequent cell culture. *Biomaterials*, 2013, 34: 5191–5199
- 60 Xu H, Aguilar Z P, Yang L, et al. Antibody conjugated magnetic iron oxide nanoparticles for cancer cell separation in fresh whole blood. *Biomaterials*, 2011, 32: 9758–9765
- 61 Wu C H, Huang Y Y, Chen P, et al. Versatile immunomagnetic nanocarrier platform for capturing cancer cells. *ACS Nano*, 2013, 7: 8816–8823
- 62 Mohamadi R M, Besant J D, Mephram A, et al. Nanoparticle-mediated binning and profiling of heterogeneous circulating tumor cell subpopulations. *Angew Chem*, 2015, 127: 141–145
- 63 Park M H, Reátegui E, Li W, et al. Enhanced isolation and release of circulating tumor cells using nanoparticle binding and ligand exchange in a microfluidic chip. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 2741–2749
- 64 Hess K R, Varadhachary G R, Taylor S H, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*, 2006, 106: 1624–1633
- 65 Kawada K, Taketo M M. Significance and mechanism of lymph node metastasis in cancer progression. *Cancer Res*, 2011, 71: 1214–1218
- 66 Wada N, Duh Q Y, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: Frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg*, 2003, 237: 399–407
- 67 van Dongen J A, Voogd A C, Fentiman I S, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 1143–1150
- 68 Gershenwald J E, Thompson W, Mansfield P F, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: The prognostic value

- of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 976–983
- 69 Porter G A, Ross M I, Berman R S, et al. Significance of multiple nodal basin drainage in truncal melanoma patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7: 256–261
- 70 Cormier J N, Xing Y, Feng L, et al. Metastatic melanoma to lymph nodes in patients with unknown primary sites. *Cancer*, 2006, 106: 2012–2020
- 71 Cabral H, Makino J, Matsumoto Y, et al. Systemic targeting of lymph node metastasis through the blood vascular system by using size-controlled nanocarriers. *ACS Nano*, 2015, 9: 4957–4967
- 72 Stupp R, Mason W P, Van Den Bent M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352: 987–996
- 73 Kim S S, Rait A, Kim E, et al. A nanoparticle carrying the *p53* gene targets tumors including cancer stem cells, sensitizes glioblastoma to chemotherapy and improves survival. *ACS Nano*, 2014, 8: 5494–5514
- 74 Liu H L, Hua M Y, Yang H W, et al. Magnetic resonance monitoring of focused ultrasound/magnetic nanoparticle targeting delivery of therapeutic agents to the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 15205–15210
- 75 Martens T, Laabs Y, Günther H S, et al. Inhibition of glioblastoma growth in a highly invasive nude mouse model can be achieved by targeting epidermal growth factor receptor but not vascular endothelial growth factor receptor-2. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 5447–5458
- 76 Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: A phase II trial. *Neuro Oncol*, 2010, 12: 508–516
- 77 Mahmoudi K, Hadjipanayis C G. The application of magnetic nanoparticles for the treatment of brain tumors. *Front Chem*, 2014, 2: 109

Summary for “纳米颗粒抑制肿瘤转移的研究进展”

Progress of nanoparticles inhibiting tumor metastasis

Zhuoran Gong, Xiaoting Zhang & Zhifei Dai*

College of Engineering, Department of Biomedical Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

* Corresponding author, E-mail: zhifei.dai@pku.edu.cn

Tumor metastasis has become one of the great challenges of cancer diagnosis and effective treatment. Metastasis, a process is depicted that the primary tumor spread to distant organs or tissues to compose the new “citadel”. The circulating tumor cells which are escaping the immune surveillance can transfer to the host tumor and tissue. Once these adapt to the “host organ” microenvironment, composing the “metastatic tumor” with a strong multi-drug resistance. Therefore, curing the metastatic tumor hardly uses the traditional treatment independently. Nowadays, we focus on how to use the functional nanoparticles (NPs) to inhibit tumor metastasis effectively.

One of treating metastasis issues is enriching the NPs in the tumor tissue. The EPR effect is the “navigator” of NPs. They can reach the tumor site effectively and tracing or inhibiting the metastatic tumor in possibility. Some research have found that the permeability factor such as nitric oxide contributed to the role of EPR effect in the tumor site, it improved the vascular permeability of the tumor site selectively, proved that NPs can be effectively delivered to the tumor site. Tumor tissues often show the specificity, which make the NPs target to the specific tumor tissue modifying the specific antibody. The NPs can be encapsulated by the homologous cancer cell membrane and release the anti-tumor drugs in the vicinity effectively, improving the treatment efficiency and the therapeutic effect obviously..

Nowadays, the CRISPR immune system develop a new gene editing technique. To delivery Cas-9 system in high efficiency, we can design a series of functional-nanoparticle delivery system. It is a kind of method which is safer than the virus vector and much more efficiency than the plasmid. In the meanwhile, it can grasp the relationship between the lack of gene function and phenotype of metastasis with controlling the tumor growth.

Inhibition of CTCs in vivo circulation is the most indispensable step in preventing tumor metastasis, but it is hardly to capture circulating CTCs in the background of hundreds of millions of cells in the circulatory system effectively. In view of this problem, the researchers make use of NPs which can be modified. They can targeting and enriching the CTCs to inhibit the metastasis. We can predict that using NPs to develop microchips can capture and enrich CTCs in the blood circulation efficiently.

Tumor “relapse” has been a clinical cure for cancer problem, especially malignant glioma which forms in the brain. Due to its good tumor tissue infiltration, it is hardly to remove the tumor completely by making surgery merely, and account for the secondary metastatic easily. Depending on the good targeting to tumor tissue, the magnetic nanoparticles(MNPs) can inhibit the expression of epidermal growth factor (EGFR) within the loaded-antibody. Moreover, they combine it with magnetic resonance imaging, locating the tumor accurately. It is improved that the MNPs inhibit the expression of EGFR and tumor recurrence and secondary metastasis potentially, indicating that the NPs have a great value with a long-distanced applying in clinic.

In all, the review pays attention to the two aspects of metastases, including the inhibition of primary tumor invasion or metastasis and metastases proliferation or recurrence. Meanwhile, prospecting that the NPs can make great contributes to change the clinical treatment in the predicted future.

nanoparticle, primary tumor, CRISPR technique, metastatic tumor, circulating tumor cells, tumor recurrence

doi: 10.1360/N972018-00016