

磁场让抗肿瘤药物定向快速“穿透”

● 本报见习记者 王敏

在现代医学中,将药物装载到磁性纳米颗粒上,利用外部磁场的导向性将其“快递”至肿瘤,已成为一种重要且安全的肿瘤药物治疗新策略。

近日,中国科学院合肥物质科学研究院(以下简称合肥研究院)强磁场科学中心研究员王俊峰课题组在研究自然界趋磁细菌生物矿化机制的基础上,仿生合成了具有高效磁靶向及肿瘤组织穿透性的软铁磁类磁小体纳米材料。相关成果日前发表于美国《国家科学院院刊》。

效仿最古老的趋磁细菌

地球上许多动物如鸽子、海龟等可以利用地磁场导航,进行长途迁徙。同样,原核生物中的趋磁细菌也能够感应地磁场定向游弋。

生活在大海、湖泊底部的趋磁细菌被认为是地球上最古老的生物之一,它们的趋磁性来自体内一种特殊的细胞器——磁小体。

“这些磁小体相当于趋磁细菌的‘生物罗盘’。在显微镜下看,它们是一个个同一纳米尺寸、形貌一致的氧化铁晶体,像项链一样串联成一个整体。”论文通讯作者王俊峰说。

最奇特的是,磁小体链与趋磁细菌的动力系统(鞭毛)直接耦连,形成一个高效的导航动力一体化系统。利用磁小体链,趋磁细菌灵敏感知微弱的地磁场(约50微特斯拉),沿着地磁场方向摆正位置,再通过鞭毛的旋转完

成定向移动。

在肿瘤药物治疗中,由于肿瘤周围环境的复杂性,加上其本身非常“致密结实”,导致纳米药物靶向效率平均低于1%。如何提高靶向效率、促使药物快速穿透肿瘤组织,仍然是一个巨大挑战。

近年来,基于化学合成氧化铁开发的磁性纳米药物成为高靶向效率的“优秀候选者”。但其存在一个痛点,即纳米颗粒越大,磁性能越强,而大尺寸纳米颗粒,尤其是磁性颗粒间易形成的聚集体,阻碍了它们穿透肿瘤组织的能力。

受趋磁细菌磁小体合成机制的启发,王俊峰团队创新性提出在体外合成一种尺寸小但具有天然磁小体优点的纳米微结构。王俊峰认为:“这是对仿生合成技术的一个很大挑战。在应用方面,尤其在纳米医学领域具有巨大的前景。”

磁性纳米材料也是“外貌协会”

已有研究证明,趋磁细菌之所以能够灵敏感知微弱地磁场,磁小体晶体的软铁磁特性是关键。而这种特性与晶体的尺寸和形貌息息相关。可以说,磁性纳米材料也是“外貌协会”。

前期工作中,王俊峰团队系统研究了磁小体生物矿化机制,包括其最核心问题——单个磁小体晶体是如何形成的、哪些关键蛋白参与了调控,以及生物矿化调控的微观机制。

“我们发现磁小体形成需要两个关键因素,即磁小体膜与磁小体调控蛋白。”论文共同第一作者、合肥研究院强



趋磁细菌磁导航及其链状排布的磁小体“生物罗盘”。 课题组供图

磁场科学中心助理研究员马坤说,磁小体膜可以严格控制磁小体的尺寸与均一性,而磁小体调控蛋白主要负责调控磁小体晶体的成核与晶体生长。

马坤进一步解释说:“天然磁小体的晶体中含有8个【111】晶面(立方八面体)、6个【100】晶面(八面体)。其中6个【100】晶面的存在对于磁小体的软铁磁性形成,特别是低的磁矫顽力必不可少。但在常规条件下,这种【100】晶面很难自然形成,也不稳定。”

进一步研究发现,在天然磁小体囊泡中有一种Mms6蛋白可以稳定【100】晶面。由此,仿生合成类磁小体的路线逐渐清晰,至少需要两个基本条件——精确控制磁小体的尺寸和晶体形状。

最终,他们在体外自组装构建了一个类似天然磁小体囊泡的纳米反应器,并引入Mms6蛋白,重构了趋磁细

菌磁小体生物矿化的微环境,成功仿生矿化合成了类磁小体晶体。

从生物中来,到生物中去

我们知道,磁场可以无阻碍穿透生物体,并且不会造成组织伤害,这是磁共振成像技术在临床上得到广泛应用的基础,也是纳米药物磁靶向递送的原理。

随着工程技术的快速发展,现在人们可以获得的磁场已经是地磁场强度的几十万倍甚至百万倍。不久前,我国稳态强磁场实验装置创造了同类型磁体的世界纪录——45.2特斯拉。

王俊峰表示:“这意味着我们有更好的磁场条件,可以对注入生物体内的类磁小体进行远程操作。”

事实上,他们把类磁小体通过小鼠的尾静脉注入体内,利用外磁场将其定向“快递”到肿瘤部位。最终,磁共振成像实验与组织分布实验结果表明,与其他磁性纳米药物相比,仿生合成的类磁小体在肿瘤组织中的靶向性与穿透性提高了10倍。

总的来说,这项工作不仅为纳米药物磁靶向递送提供了一个高效载体,也为体外研究趋磁细菌生物矿化机制提供了新的模式系统。

王俊峰表示:“我们从趋磁细菌的生物现象开始学习,然后利用生物、化学方法进行合成,最后又用物理方法实现远程调控,应用到生物中。”

相关论文信息:<https://doi.org/10.1073/pnas.2211228119>

抗前列腺癌药物研究获新进展

本报讯 近日,中国科学院广州生物医药与健康研究院吴东海团队、许永团队同澳大利亚联邦科学与工业研究组织Craig L. Francis团队研究发现了一类1-苄氧基-5-苯基四氮唑衍生物,可以有效降低雄激素受体及其变体AR-V7的表达,抑制去势抵抗性前列腺癌细胞和异种移植的去势抵抗性前列腺癌小鼠肿瘤的生长。相关研究成果发表于药物化学专业期刊 *European Journal of*

Medicinal Chemistry 上。

前列腺癌是严重威胁全球男性健康的第二大癌症。前列腺癌患者在治疗过程中会出现耐药现象,形成去势抵抗性前列腺癌,这为临床治疗增加了难度。前列腺癌细胞的存活和生长依赖雄激素-雄激素受体信号的持续激活。迄今为止,靶向雄激素-雄激素受体信号通路是去势抵抗性前列腺癌最主要的治疗方式。因此,基于雄激素-雄激素受体信号通路

进行药物开发具有重要临床意义。

在该项工作中,研究人员利用前列腺癌细胞系22Rv1(雄激素依赖性生长,高表达AR和AR-V7)和PC3(雄激素非依赖性生长)筛选了澳大利亚CSIRO的含25000个小分子的化合物库,获得了具有1-苄氧基-5-苯基四氮唑类母核结构的苗头化合物。研究人员对一系列1-苄氧基-5-苯基四氮唑衍生物和类似物进行了生物活性评估。

结果表明,活性最好的化合物在22Rv1细胞上的半抑制浓度(IC50)小于50nM。先导化合物既可以下调雄激素受体和其变体AR-V7的蛋白表达,又能调控雄激素受体信号通路相关基因的表达。先导化合物可以有效抑制22Rv1异种移植的去势抵抗性前列腺癌小鼠肿瘤生长,抑瘤率约为53%。(朱汉斌)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114982>