

# 新型纳米结构重塑人体免疫“防线”

● 本报记者 张双虎

免疫检查点阻断(ICB)是一种重要的癌症疗法,遗憾的是,该疗法应答率偏低——对少数产生应答的患者疗效显著,对大部分患者却难以奏效。因此,如何提高 ICB 治疗应答率成为癌症治疗的一个关键问题。

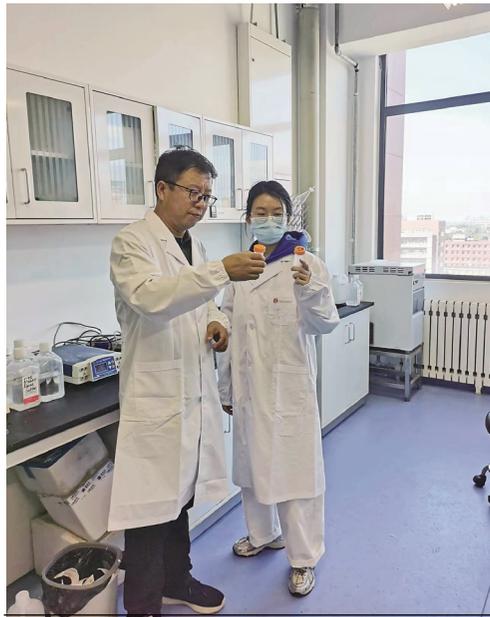
近日,来自国家纳米科学中心的研究员王海以及聂广军所带领的团队,与来自重庆医科大学的教授冉海涛所率领的团队展开了一项紧密的合作。他们成功地开发出三种新型的纳米结构,这些结构的独特之处在于它们通过金属离子配位的方式与苯丙氨酸相结合。这种新型结构能有效重塑肿瘤的免疫抑制微环境,从而显著提高 ICB 治疗应答率,并拓宽了肿瘤免疫治疗适用范围。相关研究成果发表于《自然-纳米技术》。

## 激活两条免疫“防线”

“ICB 疗法的基本机制是激活免疫系统。”王海告诉记者,“人体有两条免疫‘防线’,第一条防线是先天性免疫系统,能直接清除外来病原体,防止细菌、病毒侵染人体。当第一条防线失效时,人体会启动第二条防线——适应性免疫系统。在这种情况下,白细胞和 T 细胞等免疫细胞会显著增强免疫反应,积极参与并清除外来物质。这一机制为我们理解 ICB 疗法提供了重要的背景信息。”

免疫系统对保护人体健康有着重要作用。但“狡猾”的肿瘤细胞能利用程序性死亡受体与其配体的结合,逃脱宿主的免疫杀伤。因此,程序性死亡受体及其配体被称为“免疫检查点”。

ICB 疗法通过抑制程序性死亡受体与配体结合,从而提高宿主免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击能力。过去 10 多年,人们一直在寻找激活免疫应答的方法。通过广泛而深入的研究以及大量的实验,科学家们成功地揭示了两种主要的激活模式,即病原体相关分子模式和损伤相关分子模式。尽管这些发现具有重要意义,但在实际应用中,这两种模式的激活效率并不尽如人意。因此,为了提高激活效率,科学家们正在积极寻找新的激活



“我们在小动物水平上进行的实验发现,ICB 治疗应答率显著提升。目前文章虽然已经发表,但该研究和临床应用还有距离,我们在积极推进。”

王海(左)指导学生做实验。

受访者供图

机制,以期在未来的医学研究和临床应用中取得突破。

“这项研究的创新之处是探索了一种新的激活模式——通过金属离子调控免疫功能。”王海说。

研究团队通过合成镁、铁、锌 3 种离子和苯丙氨酸配位的纳米结构,改变免疫细胞的离子通道孔径,并通过激活该通道促进钾离子外流,进而导致钙离子内流,诱导相关免疫信号通路,改善肿瘤免疫抑制的微环境。

“更巧的是,该激活模式能同时改善先天性免疫和适应性免疫两套防护系统。”王海说,“这一方面显著改善了免疫微环境,通过优化免疫细胞的生存和功能状态,增强了免疫系统的整体效能;另一方面,显著提高了适应性免疫能力,通过激活和增强特异性杀伤细胞如 T 细胞和 NK 细胞的活性,使得这些细胞能够更有效地识别和攻击肿瘤细胞。”

审稿人认为,自组装金属纳米结构能够显著改变树突状细胞的电生理特性,且体外细胞实验和体内动物模型很好地验证了相关分子机制,进一步证明这些纳米结构在解决抑制性肿瘤微环境问题和协同 ICB 治疗方面的潜在应用。

## 头脑被一句话“点亮”

2018 年,王海在阅读一篇综述文章时被一句话吸引:“免疫细胞的功能和金属离子进入密切相关。”

“能否通过金属离子调控细胞的免疫应答?”王海瞬间产生了这个想法,“因为当时一直在思考免疫调控方面的问题,感觉头脑突然被这句话‘点亮’。”

王海和团队成员经过多次讨论,认为该想法可行,应该尝试一下。

该研究的关键是金属离子通道调控。一开始,团队设计了大量实验,将金属离子递送到细胞内,尝试调控树突状细胞的钾离子、钙离子进出。

“当时我们花了很多时间调研文献,也做了大量实验。”王海说,“尽管人们可以通过一些药物抑制金属离子进出细胞,却缺乏有效手段激活这些通道。”

实验中,研究人员发现,某些金属离子有一定的调控作用,但并未达到理想状态。同时,他们了解到,在临床中,癌症化疗曾采用营养控制方式提高免疫治疗效果。在深入探讨和分析了各种可能的方案后,研究人员最终决定采取一种创新的方法,将金属离子与纳米结构相结合,以期达到增强营养并强化免疫激活效果的目的。

因此,用不同金属离子和不同氨基酸进行组装,并验证其能否打开离子通道就成为该研究的第二个关键点。

## 在失败中“拨云见日”

2019 年初,王海开始带领团队筛选金属离子和氨基酸结合的纳米结构,但挫折总是如影随形。

研究人员将金属离子和氨基酸进

行排列组合,形成纳米结构并逐一验证效果。但测试验证一种组合,从准备到实验完成就需要两三天。金属离子很多,氨基酸种类也很多,这种不断排列、配对、组合、试错的过程又“吃掉”了团队大量时间。

“在研究中,绝大多数实验都看不到效果,因此我们只能不辞辛苦地一次次尝试。”王海说,“实验进行了大半年,仍旧一无所获。”

功夫不负有心人。2019 年底,研究团队在实验中先后通过将镁离子、亚铁离子和锌离子与 L-苯丙氨酸配位,制备出 3 种纳米结构。

有意思的是,这 3 种金属离子形成的纳米结构虽然相继被发现,其形状却完全不同。其中镁离子结构呈球状,亚铁离子结构呈棒状,锌离子结构则呈片状。实验发现,3 种纳米结构均有激活树突状细胞膜上钾离子通道的效果。

“我们基本是同时在 3 种结构上看到了激活效果。”论文共同第一作者、国家纳米科学中心联合培养的博士毕业生谭米肖说,“当时有种拨云见日的感觉,觉得这个事可以继续做下去。”

通过进一步研究,他们发现这些纳米结构可以通过胞饮作用和小窝蛋白介导的内吞作用进入细胞内。计算机模拟表明,这些纳米结构以金属离子螯合的二聚体形式释放。螯合的二聚体与钾离子通道特殊域结合,导致其整体结构发生相变,孔径扩大,通道加宽,从而激活钾离子通道。随着钾离子外流和钙离子流入,激活了钙调素调节的特殊信号通路,促进树突细胞成熟并触发促炎细胞因子分泌。

此外,研究团队发现,营养限制还可以增强树突细胞对纳米材料的摄取,并进一步增强通路活性。

“我们在小动物水平上进行的实验发现,ICB 治疗应答率显著提升。”王海坦言,“目前文章虽然已经发表,但该研究和临床应用还有距离,我们在积极推进。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41565-024-01758-3>