

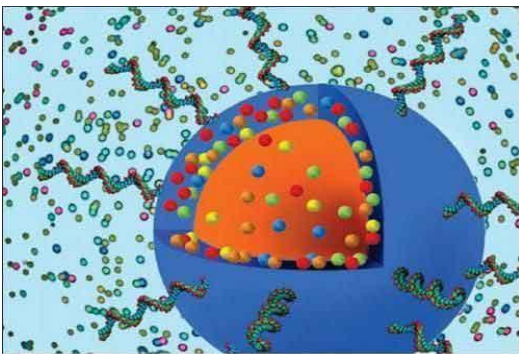
靶向性纳米金载体增加顺铂化疗敏感性

纳米载体.传统化药.精准治疗

<https://www.istockphoto.com/hk/照片/金納米粒子在癌症-gm859575470-142038423>

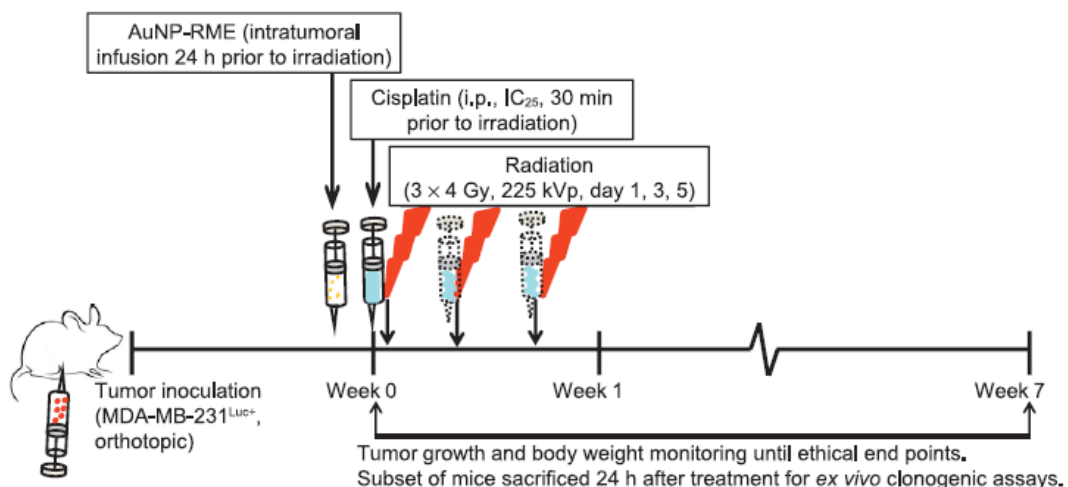
(从分子机制—细胞分析—活体动物—组织切片等多角度，研究纳米金载体通过增加顺铂化疗药物靶向性，改善顺铂化疗耐药性，加快精准治疗研究进程。)

在上期推送中，我们介绍了顺铂作为一线化疗药物，在治疗过程中会出现耐药性，且耐药机制不明。而纳米载体可通过“特洛伊木马”效应，通过抗体偶联、控制释放时间/环境和多靶标联合治疗等方式，增加药物靶向性及治疗效果。

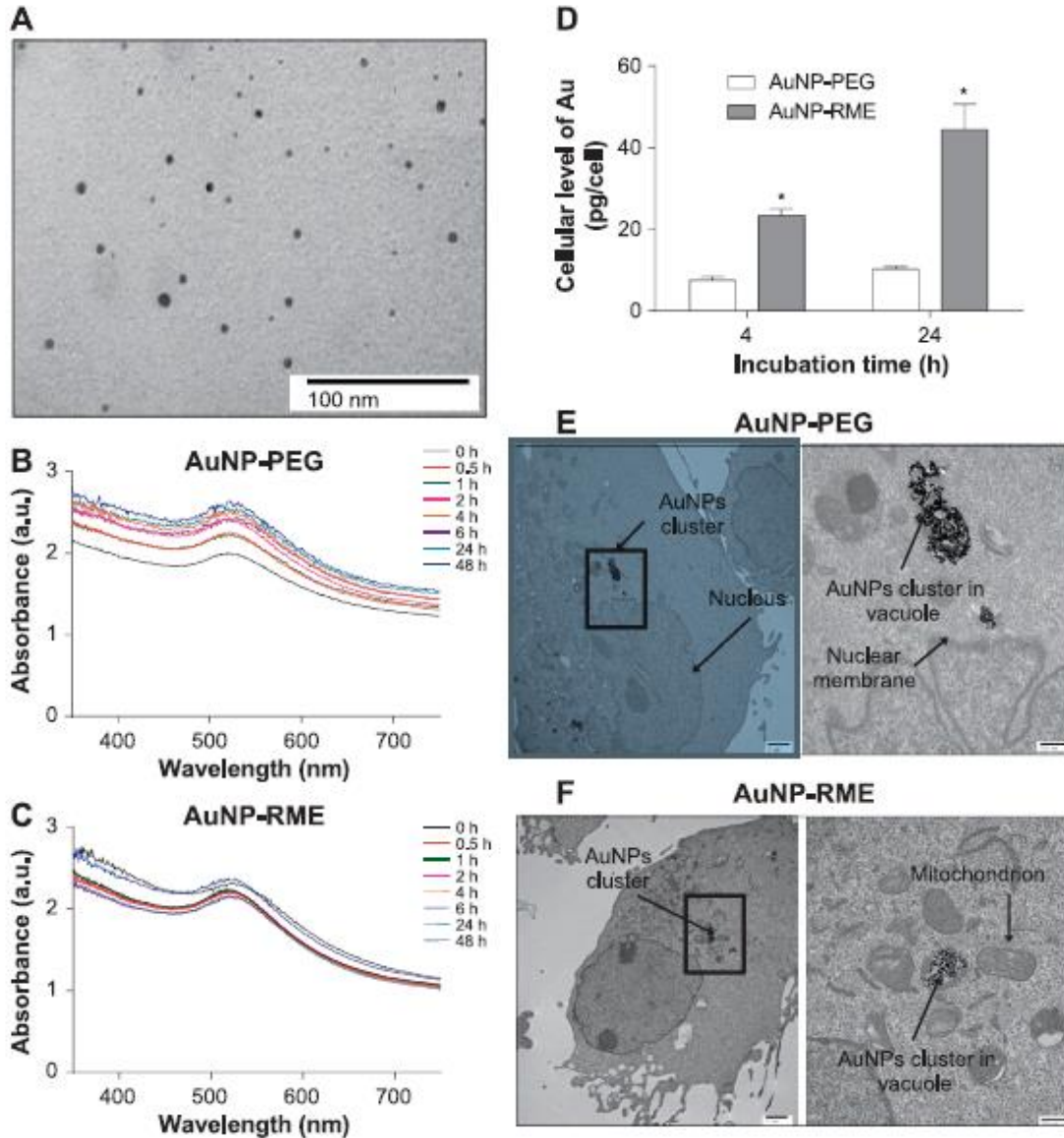


案例一 纳米金联合顺铂改善三阴性乳腺癌放疗效果^[1]

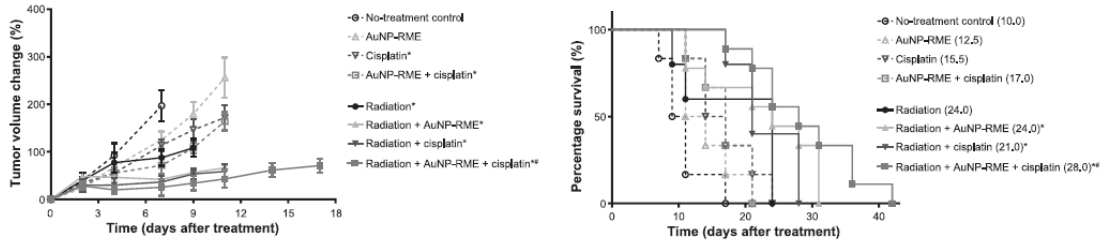
2017年 Lei Cui 等人在 Radiation Research 杂志上发表文章，使用纳米金载体联合顺铂药物可有效改善对三阴性乳腺癌的放疗效果。在小鼠动物模型上，采用 MDA-MB-231^{Luc+} 细胞株原位接种，在纳米金药物、顺铂化疗联合放疗的顺序处理之后小鼠存活情况。



文章中制备了两种类型的纳米金颗粒：一种是聚乙二醇修饰的纳米金颗粒 AuNP；另外一种是在原来的基础上引入腺病毒介导内吞（Adenoviral receptor-Mediated Endocytosis, RME）肽段的纳米金颗粒 AuNP-RME。通过一系列体外评价，对两种修饰的纳米金颗粒进行表征和细胞摄取研究，如下图 D 所示，使用 ICP-AES 仪器对在 MDA-MB-231^{Luc+} 细胞株上 4 h/24h 两个时间的纳米颗粒吸收情况进行发现，AuNP-RME 比 AuNP-PEG 细胞吸收度提高三倍以上。如下图 E-F 所示，通过透射电镜进一步验证，纳米颗粒进入细胞之后进一步在核内体及溶酶体空泡中聚集。



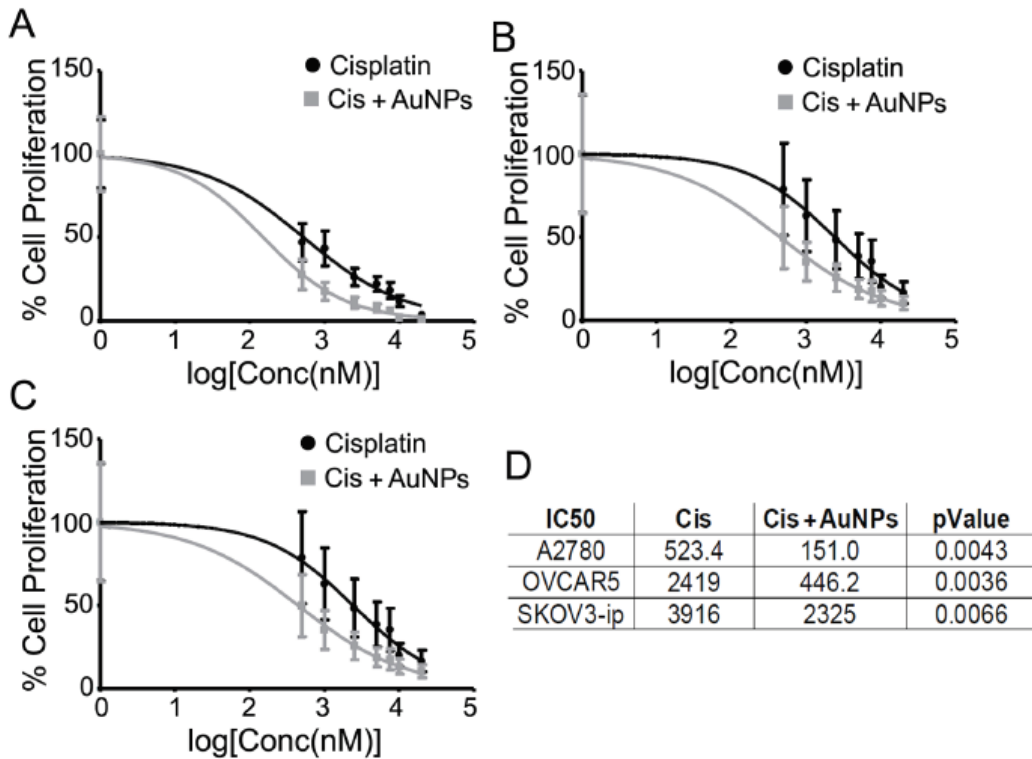
后续通过动物模型进一步验证，发现与其他对照组相比，无论是小鼠的肿瘤体积（下图左）还是生存曲线（下图右），纳米金药物+顺铂化疗+联合放疗组（Radiation + AUNP + Cisplatin）都有显著改善。



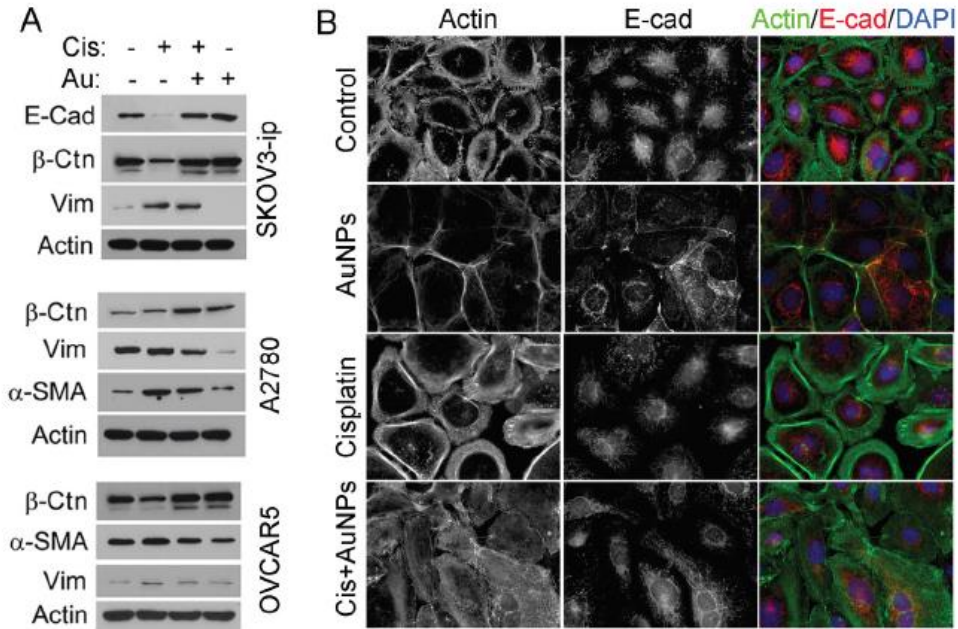
案例二 纳米金逆转 EMT 提高顺铂治疗卵巢癌敏感性^[2]

上皮细胞-间充质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程, 也是肿瘤治疗过程造成药物耐受元凶之一。而最近有不少文献报道, 在动物模型上纳米金可通过逆转 EMT 抑制卵巢癌的生长和转移^[3-5]。2017 年 Xunhao Xiong 等人在 *Oncotarget* 杂志上发表文章, 从分子机制-细胞分析-活体动物-组织切片等多角度, 研究纳米金载体通过逆转 EMT 改善顺铂化疗耐药性。

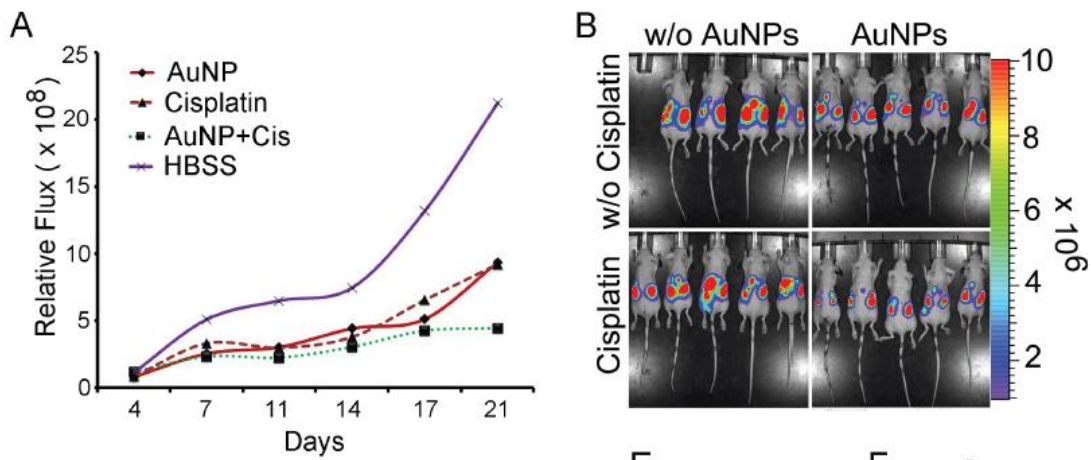
在卵巢癌细胞模型上, 使用同位素标记 H^3 胸腺嘧啶核苷掺入法 (H^3 -TdR), 评价不同药物分组处理后的肿瘤细胞 DNA 复制增殖情况。如下图 A-D 所示, 20 nm AuNPs (5 μg) 与细胞孵育 24hr 后, 纳米金联合顺铂组能显著抑制三株卵巢癌细胞的增殖, 其 IC50 比顺铂处理组降低 2-5 倍。



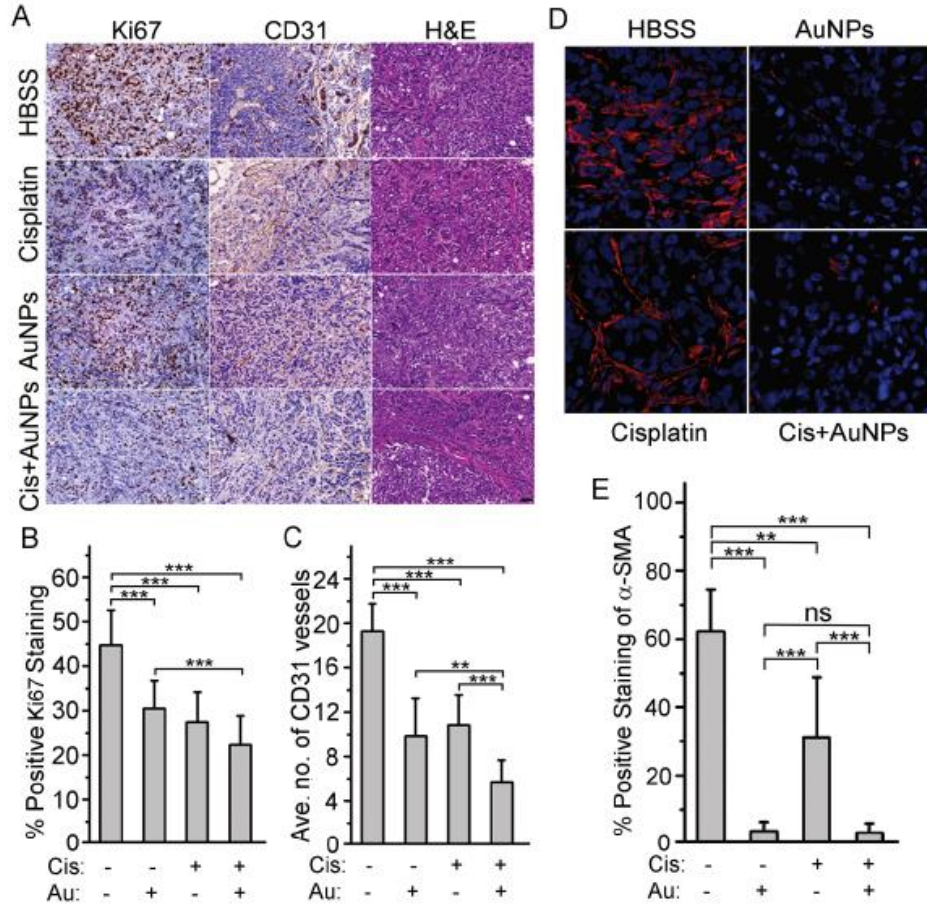
使用 RT-PCR 和细胞免疫荧光成像方法，在肿瘤细胞模型上进一步研究发现：顺铂处理能上调间质细胞标志物，如 Vimentin / α -SMA，同时下调表皮细胞标志物 E-Cad/F-actin，而纳米金能逆转顺铂诱导的 EMT 效应；通过细胞显微成像系统，结合细胞形态学图像数据，进一步验证了纳米金处理组能有效逆转 SKOV3-ip 细胞模型的间质细胞表型，引起 F-actin/E-cad 在细胞交界区聚集。



将 SKOV3-ip-luc 生物发光细胞株接种到小鼠卵巢中，使用小动物活体影像系统，对不同加药物组的肿瘤生长进行实时监测，如下图所示，纳米金联合顺铂处理组能显著抑制生物发光信号/肿瘤生长。



最后，使用免疫组化和免疫荧光的方法，在组织切片水平，进一步验证纳米金联合顺铂治疗能有效降低 **Ki67**（细胞增殖标记物）和 **CD31**（肿瘤标志物）阳性率，同时也能抑制 α -SMA（间质细胞标志物）表达率。



更多相关内容请见【纳米医药】专题：

https://mp.weixin.qq.com/mp/homepage?biz=MjM5OTUxOTI0Nw%3D%3D&hid=13&sn=de175241f2802c2c806770a22351d27d&uin=&key=&devicetype=iOS10.3.2&version=16060721&lang=zh_CN&ascene=1&winzoom=1&scene=1&nettype=3G+&fontScale=100&wx_header=1&from=singlemessage&isappinstalled=0

References:

1. Lei Cui. Et al. Significant Radiation Enhancement Effects by Gold Nanoparticles in Combination with Cisplatin in Triple Negative Breast Cancer Cells and Tumor Xenografts. *RADIATION RESEARCH* (2017)187, 000–000.
2. Xunhao Xiong. Et al. Sensitization of ovarian cancer cells to cisplatin by gold nanoparticles. *Oncotarget* (2014) Vol. 5, No. 15.
3. Arvizo RR. Et al. Rotello VM, Prakash YS, Mukherjee P. Effect of nanoparticle surface charge at the plasma membrane and beyond. *Nano Lett* 2010; 10(7):2543-2548.
4. Arvizo RR, Et al. Inhibition of tumor growth and metastasis by a self-therapeutic nanoparticle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(17):6700-6705.
5. Arvizo RR Et al. Rotello VM, Mukherjee P. Mechanism of anti-angiogenic property of gold nanoparticles: Role of nanoparticle size and surface charge. *Nanomedicine* 2011; 7(5):580-587.