放射性分子影像引导的活体生物正交剪切系统揭示细胞焦亡的抗肿瘤免疫功能

尹航

清华大学药学院, 清华-北大生命科学联合中心, 北京 100082

Nuclear Molecular Imaging-Guided Bioorthogonal System Reveals the Antitumor Immune Function of Pyroptosis

Hang Yin

School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University-Peking University Joint Center of Life Science, Tsinghua University, Beijing 100082, P. R. China.

Email: yin_hang@tsinghua.edu.cn.

Published online: April 29, 2020.

(a) PET-CT 分子影像在活体内示踪“双靶向”生物正交剪切系统。(b) 硼氨酸介导的生物正交剪切系统可在肿瘤内选择性释放 Gasdermin 焦亡蛋白, 在动物模型上显著抑制肿瘤生长。

功能蛋白调控是癌症治疗的关键, 但其作用位置、引发机制及调控网络之间的关系错综复杂, 研究难度很大¹。事实上, 实现肿瘤特异的蛋白功能调控, 是对目标蛋白在肿瘤中进行表型-功能-机理研究的有力工具和必要条件, 对生命科学研究和临床药物开发都很有意义。近年来, 研究人员借助光切断化学和金属催化反应, 已经在体外实现细胞选择性的蛋白功能调控^{1,2}。但是, 受限于金属催化剂的生物毒性以及光在组织中有限的穿透

力, 这些策略在活体内的应用还非常有限³。在活体内的, 特别是肿瘤特异的蛋白功能调控, 目前仍鲜有报道^{2,4}。

为解决这一难题, 北京大学刘志博研究组与北京生命科学研究所以邵峰研究组一起, 通过发展新型生物正交反应, 赋予 ^{18}F -硼氨酸肿瘤探针激活功能, 实现肿瘤特异的蛋白功能调控⁵。在前期工作中, 刘志博课题组发展了基于三氟化硼的 F-18 放射性标记策略^{6,7}, 并以此为基础将氨基酸上的

羧基($-\text{COO}^-$)替换为三氟化硼($-\text{BF}_3^-$), 得到了一类新的含硼氨基酸探针—硼胺酸⁸。经细胞及动物实验证实, 硼胺酸经特定氨基酸转运载体进入细胞, 在肿瘤内有很高的特异性摄取。研究人员发现硼胺酸上的三氟化硼基团可直接用于硅烷的脱除反应, 进而赋予 ^{18}F -硼胺酸探针激活的功能(Probing-to-Perturbing), 并在细胞以及活体水平上构建了硼胺酸介导的生物正交剪切系统。结合 PET 分子影像, 研究人员发现 ^{18}F -硼胺酸主要在肿瘤和肾脏富集, 而 Zr-89 标记的蛋白载体和抗体前药主要在肿瘤和肝脏富集, 两者体内分布只在肿瘤处重合(图 a), 基于前述脱硅剪切反应及二级反应的物理化学特性, 进而实现了肿瘤特异的定点药物释放。

该系统具有普适性, 但对于需要在肿瘤细胞内选择性释放的蛋白更具优势, 而 Gasdermin 蛋白就是一个范例。邵峰实验室近年研究发现 Gasdermin 家族蛋白是细胞焦亡的执行分子⁹。Gasdermin 蛋白在细胞内被激活后, 其 N 端结构域在细胞膜上寡聚成孔, 最终导致细胞裂解性死亡, 诱导强烈的炎症反应⁹。有证据显示, 正常组织上发生细胞焦亡将会带来严重的副作用¹⁰。研究人员在动物模型上系统评估了放射性分子影像导航的“双靶向”肿瘤细胞焦亡, 发现其有显著的肿瘤抑制效果(图 b), 且没有引发可见的副作用。同时, 发现低于 15% 肿瘤细胞焦亡足以清除整个 4T1 乳腺肿瘤, 且肿瘤细胞焦亡可使肿瘤对免疫治疗更敏感。由此, 该“双靶向”剪切系统在国际上首次揭示了细胞焦亡的抗肿瘤免疫功能, 并证实其可与免疫治疗抗体协同用于癌症治疗。

上述研究工作近期在 *Nature* 上在线发表⁵。该研究工作一方面展现了放射性分子影像导航的“双靶向”生物正交剪切系统效率高、肿瘤靶向性好的优势。利用这个新颖的生物正交化学, 该研究揭示少部分的肿瘤细胞发生焦亡, 就足以有效调节肿瘤免疫微环境, 为肿瘤免疫治疗药物研发提

供了新的思路。同时, 该研究也展现了将分子探针改造为激活剂(Probing-to-Perturbing)这一设想在体内可控释放上的巨大潜力, 为蛋白偶联药物等前药及载药体系的发展提供了新方向。

References

- (1) Bilyard, M. K.; Bailey, H. J.; Raich, L.; Gafitescu, M. A.; Machida, T.; Iglésias-Fernández, J.; Lee, S. S.; Spicer, C. D.; Rovira, C.; Yue, W. W.; *et al. Nature* **2018**, *563* (7730), 235. doi: 10.1038/s41586-018-0644-7
- (2) Wang, J.; Liu, Y.; Liu, Y.; Zheng, S.; Wang, X.; Zhao, J.; Yang, F.; Zhang, G.; Wang, C.; Chen, P. R. *Nature* **2019**, *569* (7757), 509. doi: 10.1038/s41586-019-1188-1
- (3) Row, R. D.; Prescher, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (5), 1073. doi: 10.1021/acs.accounts.7b00606
- (4) Zheng, Y.; Ji, X.; Yu, B.; Ji, K.; Gallo, D.; Csizmadia, E.; Zhu, M.; Choudhury, M. R.; De La Cruz, L. K. C.; Chittavong, V.; *et al. Nat. Chem.* **2018**, *10* (7), 787. doi: 10.1038/s41557-018-0055-2
- (5) Wang, Q.; Wang, Y.; Ding, J.; Wang, C.; Zhou, X.; Gao, W.; Huang, H.; Shao, F.; Liu, Z. *Nature* **2020**, *579* (7799), 421. doi: 10.1038/s41586-020-2079-1
- (6) Liu, Z.; Pourghasian, M.; Radtke, M. A.; Lau, J.; Pan, J.; Dias, G. M.; Yapp, D.; Lin, K. S.; Benard, F.; Perrin, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (44), 11876. doi: 10.1002/anie.201406258
- (7) Liu, Z.; Lin, K. S.; Benard, F.; Pourghasian, M.; Kiesewetter, D. O.; Perrin, D. M.; Chen, X. *Nat. Protoc.* **2015**, *10* (9), 1423. doi: 10.1038/nprot.2015.090
- (8) Liu, Z.; Chen, H.; Chen, K.; Shao, Y.; Kiesewetter, D. O.; Niu, G.; Chen, X. *Sci. Adv.* **2015**, *1* (8), e1500694. doi: 10.1126/sciadv.1500694
- (9) Shi, J.; Zhao, Y.; Wang, K.; Shi, X.; Wang, Y.; Huang, H.; Zhuang, Y.; Cai, T.; Wang, F.; Shao, F. *Nature* **2015**, *526*, 660. doi: 10.1038/nature15514
- (10) Wang, Y.; Gao, W.; Shi, X.; Ding, J.; Liu, W.; He, H.; Wang, K.; Shao, F. *Nature* **2017**, *547*, 99. doi: 10.1038/s41586-020-2079-1