

## 肿瘤 / 抗肿瘤相关研究

### 1、肿瘤相关信号调控机制研究

肿瘤包含肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、淋巴瘤、黑色素瘤、肝胆胰肿瘤、泌尿系统肿瘤和头颈部肿瘤等各种类型，是目前临床及科研工作者高度关注并希望攻克的重大方向，也是各类高水平文章集中的热点。比如自从1979年首次报道的p53蛋白或p53肿瘤蛋白，堪称生物学领域里的“大腕”，关于其编码蛋白及相关调控路径的研究论文就有近9000篇，如下文中介绍

**文章题目:** The E3 Ligase RING1 Targets p53 for Degradation and Promotes Cancer Cell Proliferation and Survival

**期刊:** Cancer Research

**IF (影响因子):** 22.844

**作者:** 中国医学科学院医学生物技术研究所生物化学系

#### 简介:

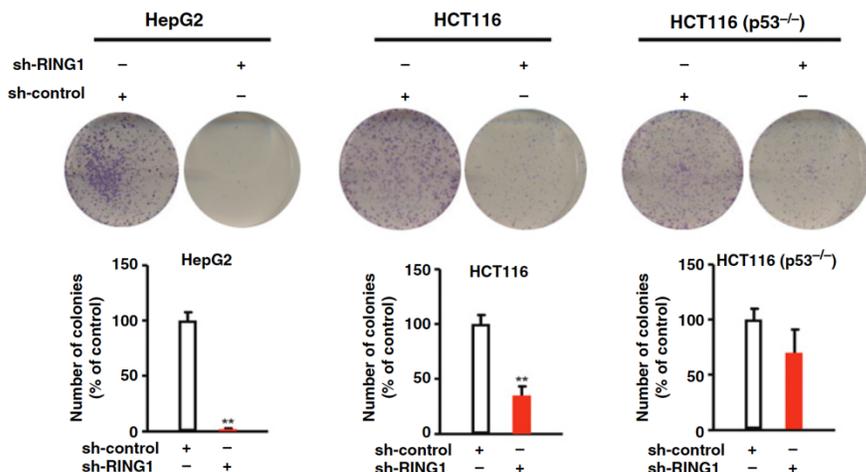
核心复合蛋白是一组通过染色质修饰调控靶基因的转录抑制子,从生化和功能上它可以分成两个主要的核心蛋白复合体PRC1(Polycomb repressive complex 1)和PRC2(Polycomb repressive complex 2)。环指蛋白ring finger protein RING1是PRC1的一种,是非常重要的肿瘤调控蛋白。该文提出RING1可与E3泛素化连接酶结合,降解p53蛋白从而恶性化肿瘤生长,如果敲除RING1表达蛋白则可上调肿瘤抑制蛋白p53的表达,从而抑制肿瘤的扩大和转移。

#### 方法包含:

构建载体(对照载体、敲除RING1载体等);

HepG2和HCT116细胞培养及载体的转染、增殖、RT-PCR、免疫组化验证;

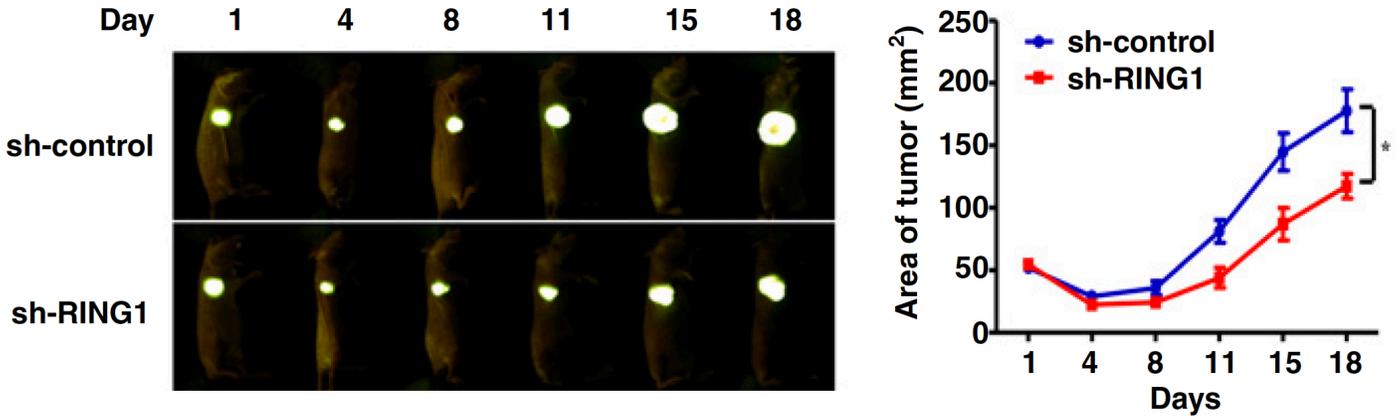
皮下肿瘤的动物模型建立、皮下细胞注射、活体观察、瘤体收集等



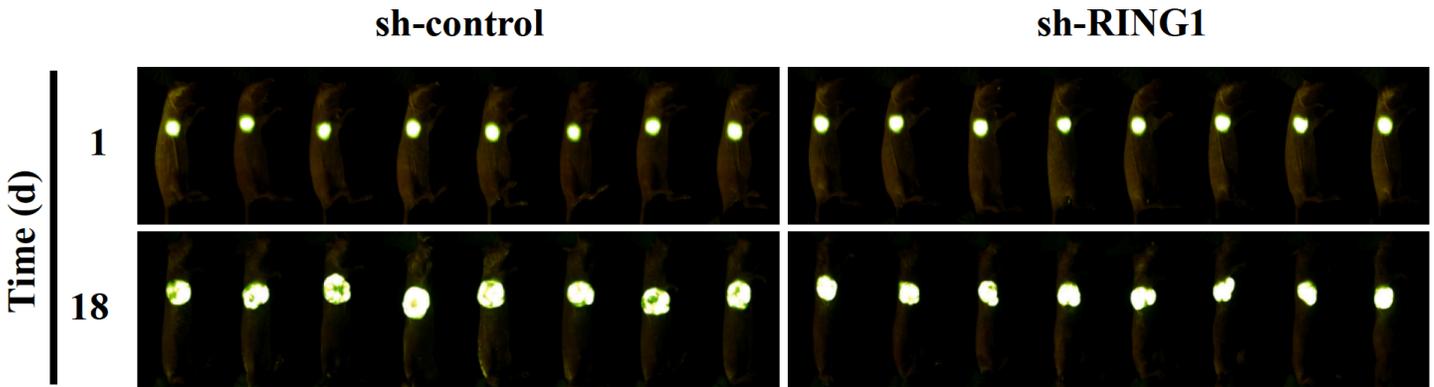
图示:

sh-RING1-稳定敲除 RING1 (抑制 RING1 的表达,无法同 E3 连接酶作用,从而不能单独或靶向 p53 抑制肿瘤生长)  
HepG2-人肝癌细胞;  
HCT116-人结肠癌细胞;

sh-RING1 (+), sh-control (-) 可抑制 HepG2 人肝癌细胞、HCT116 人结肠癌细胞增殖和形成克隆;  
sh-RING1 (+), sh-control (-) 部分抑制 HCT116 人结肠癌细胞增殖和形成克隆;



图示：  
 HepG2 人肝癌细胞(表达 GFP 荧光)皮下注射 6 周 BALB 裸鼠（雌鼠），每只小鼠注射细胞量  $1 \times 10^6$  个  
 sh-control- HepG2 人肝癌细胞(表达 GFP 荧光)；  
 sh-RING1- HepG2 人肝癌细胞(表达 GFP 荧光)，稳定敲除 RING1（抑制 RING1 的表达，无法同 E3 连接酶作用，从而不能单独或靶向 p53 抑制肿瘤生长）  
 拍照时间：一周拍摄两次，总长 18 天 设备-INDEC FluorVivo 100  
 左图：1-18 天对照组和实验组的小鼠肿瘤图片； 右图：1-18 天对照组和实验组的小鼠肿瘤面积 ( $\text{mm}^2$ )



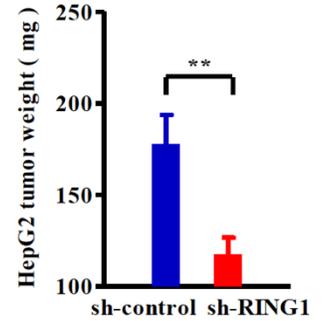
图示：  
 左图：第 1 天、第 18 天对照组小鼠（8 只）肿瘤图片 右图：第 1 天、第 18 天实验组小鼠（8 只）肿瘤图片



sh-control



sh-RING1



图示：

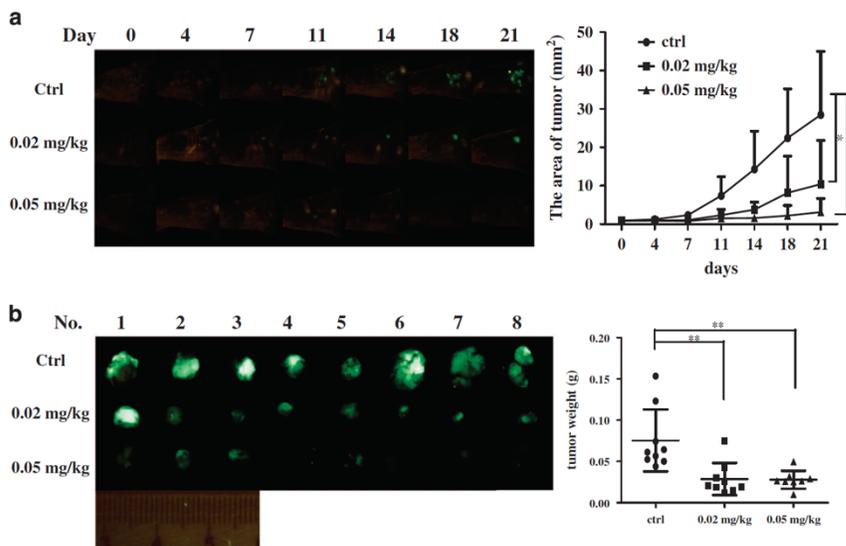
左图：第 1 天、第 18 天对照组 / 实验组小鼠（8 只）肿瘤收集 右图：第 1 天、第 18 天实验组小鼠（8 只）肿瘤重量 (mg)

**结果：**

环指蛋白 RING1 可与 E3 泛素化连接酶结合，从而调控肿瘤抑制蛋白 p53，也有可能作为肿瘤检测的一个示踪蛋白或生物 marker，以及进行相关肿瘤的科研及临床研究。

类似文章如下：（只列举了使用 INDEC FluroVivo 的近期文章）

文章	作者	期刊	IF	年份
EZH2 mediates lidamycin-induced cellular senescence through regulating p21 expression in human colon cancer cells	北京协和肿瘤研究所、复旦肿瘤研究所	cell death disease	5.638	2016 年 1 月
Effective Therapy Using a Liposomal siRNA that Targets the Tumor Vasculature in a Model Murine Breast Cancer with Lung Metastasis	Yu Sakurai (日本北海道大学)	Molecular Therapy: Oncolytics	3.69	2018 年 12 月



截取：

EZH2 mediates lidamycin-induced cellular senescence through regulating p21 expression in human colon cancer cells

图示：小鼠每隔 3 或 4 天拍照，  
设备：INDEC FluroVivo 100



## 2、肿瘤治疗方法的研究

肿瘤治疗方法主要有放疗、化疗和手术切除，但都存在一定的副作用和愈后复发等各种问题，尤其是副作用，引发病患者其他脏器的疾病同时引发强大痛苦。为了减少副作用，生物分子的靶向治疗已获得部分治愈效果，仍需扩大临床量和靶向优化。提高肿瘤治愈是目前临床及科研工作者高度关注并希望努力的方向，也是各类高水平文章集中的热点，同时探索在不断突破如下文中介绍的新型光免疫疗法，在原有的放疗基础上整合化疗效果：

**文章题目：** **Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules**

**期刊：** **Nature medicine**

**IF（影响因子）：** **32.621**

**作者：** **US National Institutes of Health**

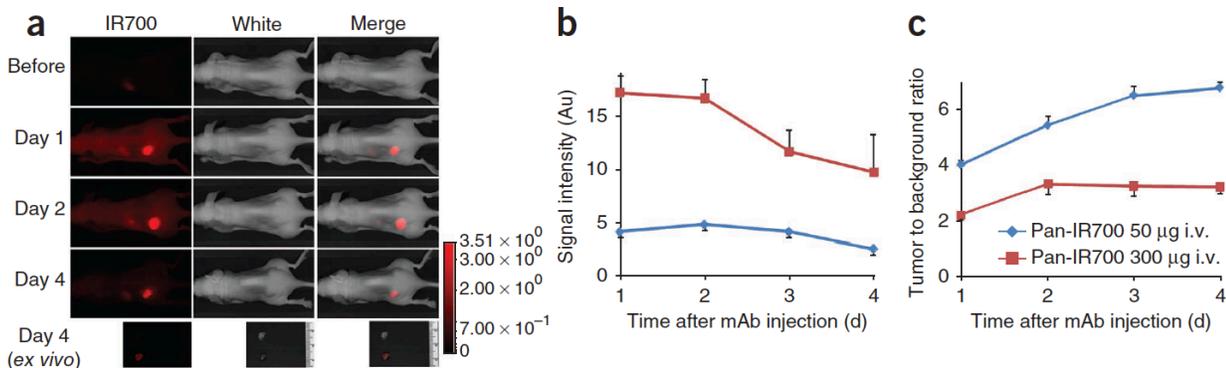
### 简介：

为了减少副作用，光免疫疗法（PIT）利用NIR（近红外）的靶向光敏剂IR700，交联表皮生长因子的单克隆抗体，在NIR的光照作用下，靶向结合抗原诱导癌细胞死亡。IR700交联蛋白特异性作用靶向细胞，对正常细胞无光毒性，这方面区别于传统的放疗治疗（癌细胞和良性细胞都有光照射毒性），从而有效肿瘤的扩大和转移。

### 方法包含：（只介绍肿瘤活体观察部分，交联等方法见文章）

皮下肿瘤的动物模型建立-皮下细胞注射、给药、活体观察等

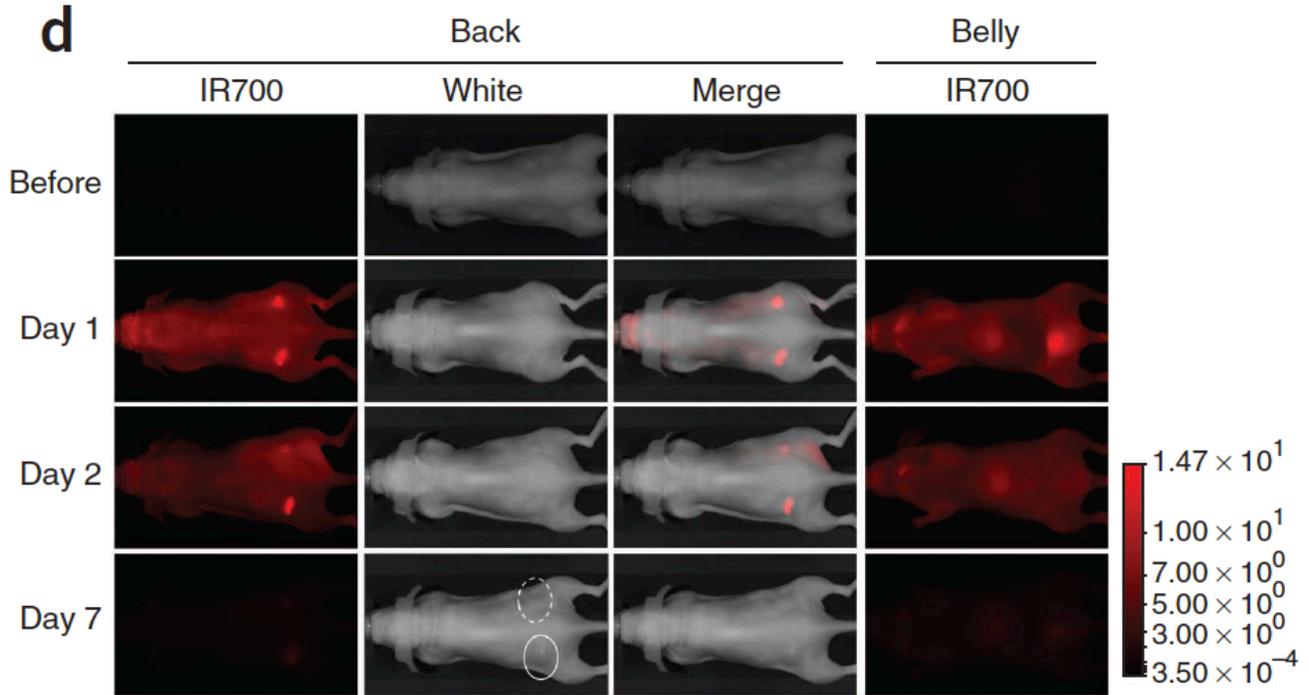
1. 6-8周裸鼠  $1 \times 10^6$  A431 cells per mouse，小鼠背部皮下注射，肿瘤在4天后长到 $40\text{mm}^3$ ，最大到 $500\text{mm}^3$ ，处死小鼠；
2. 4天后静脉注射Pan-IR700探针（必须有针对该探针结合的细胞，各种组合实验）
3. 加药方式-LV腹腔给药；CPT / FU静脉注射给药；每组小鼠7-9只





图示：A431 表达肿瘤组织；Pan-IR700 交联蛋白

- a 小鼠在注射 Pan-IR700 前、注射后第 1 天、2 天、4 天对应 NIR、白光和叠加的活体成像，以及第 4 天的活检成像
- b 小鼠在注射不同 Pan-IR700 浓度对应的信号丰度值；不同 Pan-IR700 浓度对应的瘤体占比



图示：A431 表达肿瘤组织；Pan-IR700 交联蛋白

- d Pan-IR700 的分布验证，注射 300ug 的 Pan-IR700 交联蛋白后，小鼠右侧开始 NIR 照射，左侧绑黑色胶带，右侧在第二天相对左侧瘤体变小，两侧在第 7 天才完全进入萎缩

**结果：**  
 In conclusion, we developed a target-specific PIT based on the mAb-IR700 conjugate. The photosensitizer IR700 is excited in the NIR range, leading to deeper tissue penetration that results in successful eradication of subcutaneously xenografted tumors after only a single dose of external NIR light irradiation. Targeted phototoxicity seems to be primarily dependent on binding of mAb-IR700 to the cell membrane and, to a lesser extent, on internalization and ROS formation. The ability to covalently conjugate any number of different antibodies to IR700 means that this may be a highly flexible theranostic platform. The fluorescence induced by the conjugate can be used to noninvasively guide PIT and monitor the results of therapy. Thus, the mAb-IR700 conjugate is a promising therapeutic and diagnostic agent for the treatment of cancer.

光免疫疗法作为一种新型的肿瘤治疗方法，副作用更小，治愈更显著。



### 3、肿瘤治疗方法的研究-生物纳米材料

肿瘤治疗方法主要有放疗、化疗和手术切除，但都存在一定的副作用和愈后复发等各种问题，尤其是副作用，引发病患者其他脏器的疾病同时引发强大痛苦。为了减少副作用，光动力治疗肿瘤成为目前诸多研究的焦点技术，其中尤以纳米材料的使用推进了该技术的不断发展。如下文章中研究人员以功能前驱物聚噻吩季铵盐衍生物为碳源制备了表面带负电的低毒、水溶性碳点，可实现对肿瘤的诊断和治疗，是种有效的光动力治疗剂，从而拓宽了碳点在纳米生物医学领域中的应用。

**文章题目:** A grapheme quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation

**期刊:** Nature communication **IF (影响因子):** 12.353 **作者:** 中国科学院理化技术研究所光化学转换与功能材料院重点实验室同香港城市大学超金刚石及高级薄膜研究中心及物理及材料科学系合作

#### 简介:

该文以功能前驱物聚噻吩季铵盐衍生物为碳源，制备了表面带有正电荷的水溶性近红外发光碳点，该碳点在光照下可通过多重态敏化机制高效产生活性氧 ( $^1O_2$ )。这种性能独特的碳点不仅能够用于光动力治疗肿瘤、杀灭细菌，而且在可见光催化及光电子等领域也展现出重要应用前景。此外，研究人员也进一步考察了光敏化机制，以及表面态对所制备的不同碳点发光、光动力、光热等性质的影响，可有效的用于治疗肿瘤疾病中。

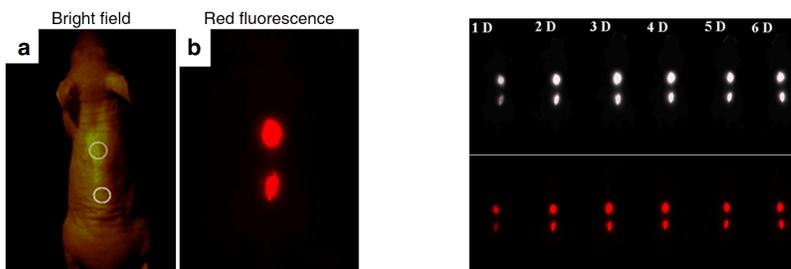
#### 方法包含: (只介绍肿瘤活体观察部分, 其他方法见文章)

3组裸鼠 (每组5只), MDA MB-231人乳腺癌细胞皮下注射成瘤, 瘤体部分有绿色荧光表达

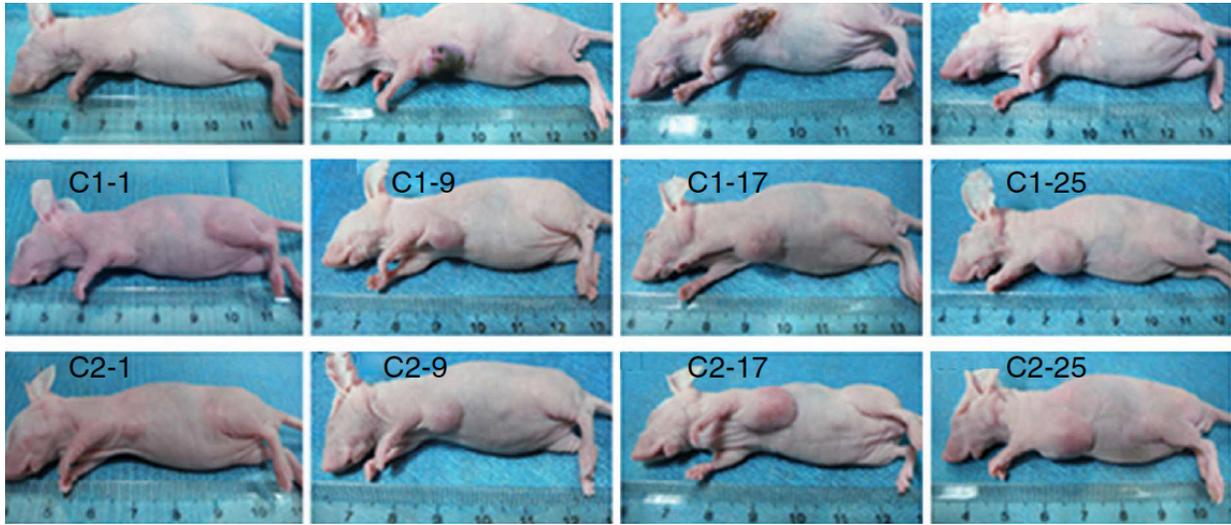
PDT实验组-瘤体皮下注射GQDs (4mg / kg), 在注射后第1、9、19、25天每天照射2次, 每次10min白光 (400-800nm)

C1对照组-瘤体皮下注射GQDs (4mg / kg), 但无照射

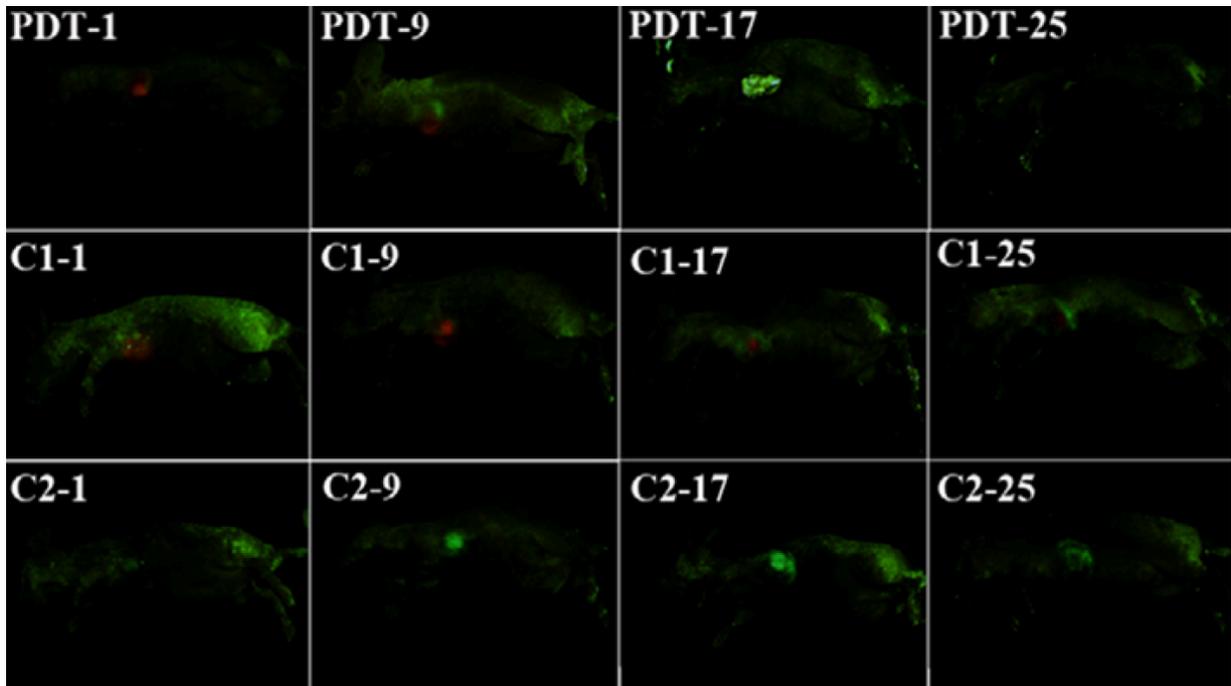
C2对照组-无注射, 在第1、9、19、25天每天照射2次, 每次10min白光 (400-800nm)



图示: 左图, GQDs小鼠皮下注射后白光、在激发 502 - 540 nm发射695 - 775 nm荧光图片; 右图不同天数荧光的稳定性

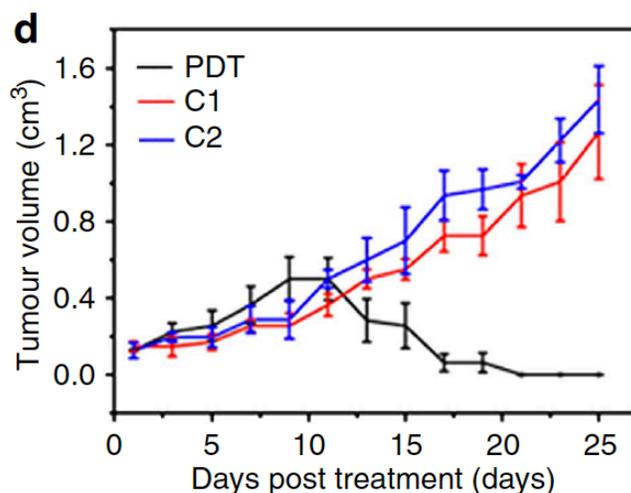


图示：小鼠白光下对应第 1、9、17、25 天的图片，PDT 实验组（皮下注射 GQDs+光照），C1 对照组（皮下注射 GQDs），C2 对照组（光照）



图示：小鼠绿色荧光下对应第 1、9、17、25 天的图片，PDT 实验组（皮下注射 GQDs+光照），C1 对照组（皮下注射 GQDs），C2 对照组（光照）

设备：INDEC FluorVivo 300



图示；PDT组（皮下注射 GQDs+光照）、C1 对照组（皮下注射 GQDs）、C2 对照组（光照）对应瘤体体积（ $\text{cm}^3$ ）

### 结果：

该碳点在光照下可通过多重态敏化机制高效产生活性氧（ $^1\text{O}_2$ ）。这种性能独特的碳点不仅能够用于光动力治疗肿瘤、杀灭细菌，而且在可见光催化及光电子等领域也展现出重要应用前景。

类似文章如下：（只列举了使用 INDEC FluroVivo 的近期文章）

文章	作者	期刊	IF	年份
2-Pyridone-functionalized Aza-BODIPY photosensitizer for imaging-guided sustainable phototherapy	南京工业大学	Biomaterials	8.806	2018 年 11 月
Distinct ON/OFF fluorescence signals from dual-responsive activatable nanoprobe allows detection of inflammation with improved contrast	Nanomedicine and Engineering, University of California	Biomaterials	8.806	2017 年 1 月
PLGA-encapsulated perfluorocarbon nanoparticles for simultaneous visualization of distinct cell populations by $^{19}\text{F}$ MRI	荷兰的内梅亨大学	Nanomedicine	5.05	2015 年 10 月
Mixing lipids to manipulate the ionization status of lipid nanoparticles for specific tissue targeting	日本北海道大学	International Journal of Nanomedicine	4.37	2018 年 12 月