

# 第二十七届全国泌尿外科学术会议

## 纳米钽片运载妥珠单抗治疗前列腺癌的研究

朱建强

天津医科大学第二医院泌尿外科

天津市泌尿外科研究所



天津医科大学第二医院



2020年11月

# 前列腺癌患者贫血率

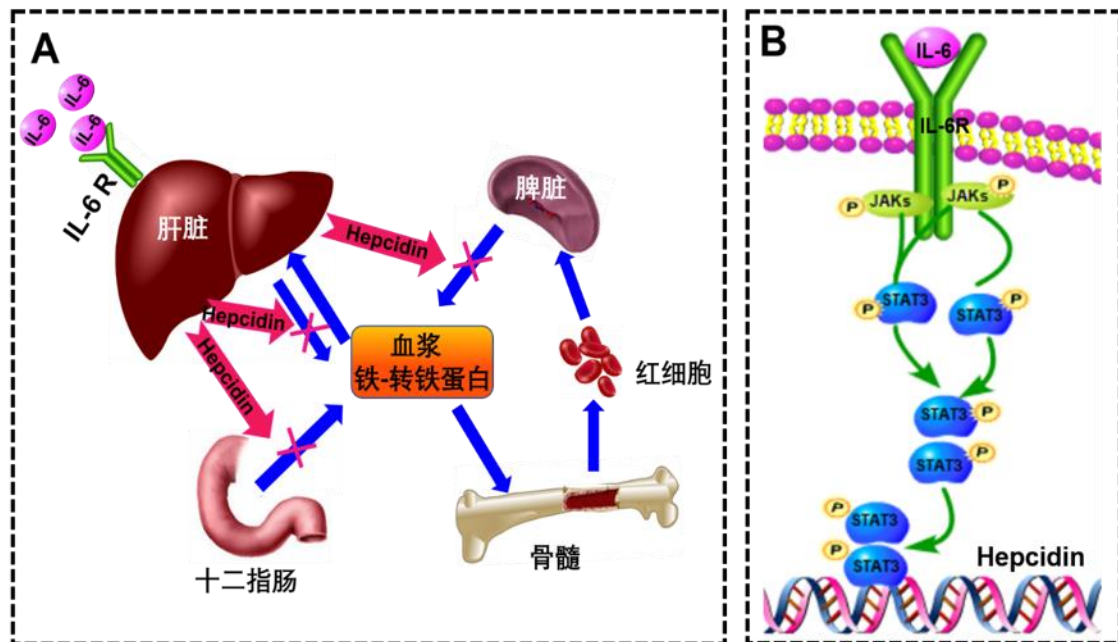
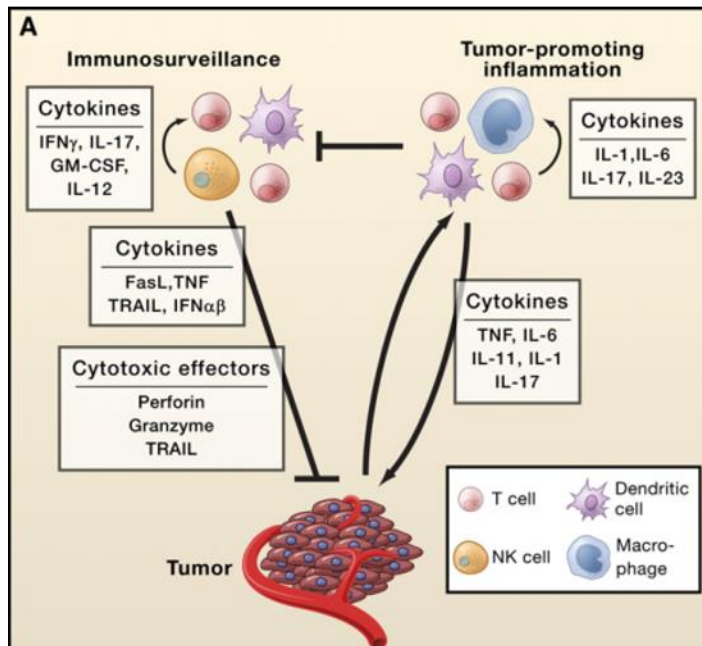
欧洲癌症相关贫血调查发现约有39.3%~67.0%的恶性肿瘤患者伴有贫血的发生，贫血与肿瘤的进展速度和患者的不良预后正相关。

表1. 不同Gleason评分前列腺癌患者贫血发生率：

Gleason评分	患者数量	平均年龄	贫血人数	贫血率 (%)
<7	82	73.02±6.2	10	12.2
7	121	72.3±5.8	18	14.9
>7	229	73.4±6.3	111	48.5

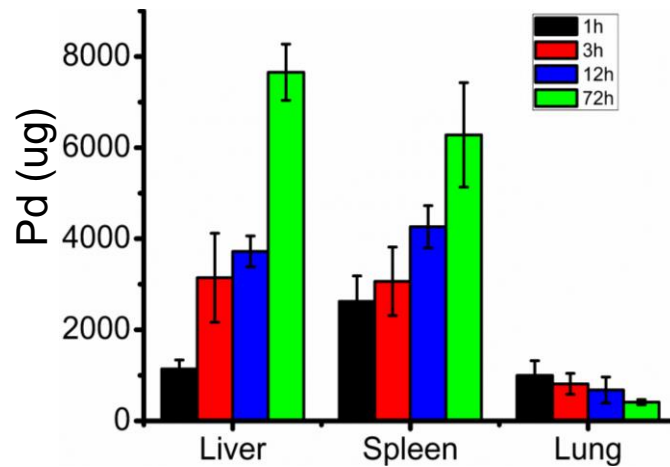
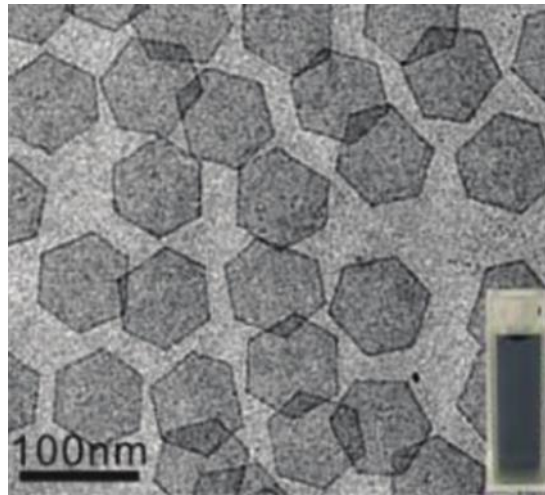
前列腺癌患者贫血的发生率较高，与其分期、分级正相关。

# 炎症因子IL-6介导的肿瘤相关性贫血机制



**Hepcidin** 是目前发现的唯一可负向调控生物体内铁吸收和转运的蛋白

# 纳米钯片运载妥珠单抗被动靶向肝脏组织



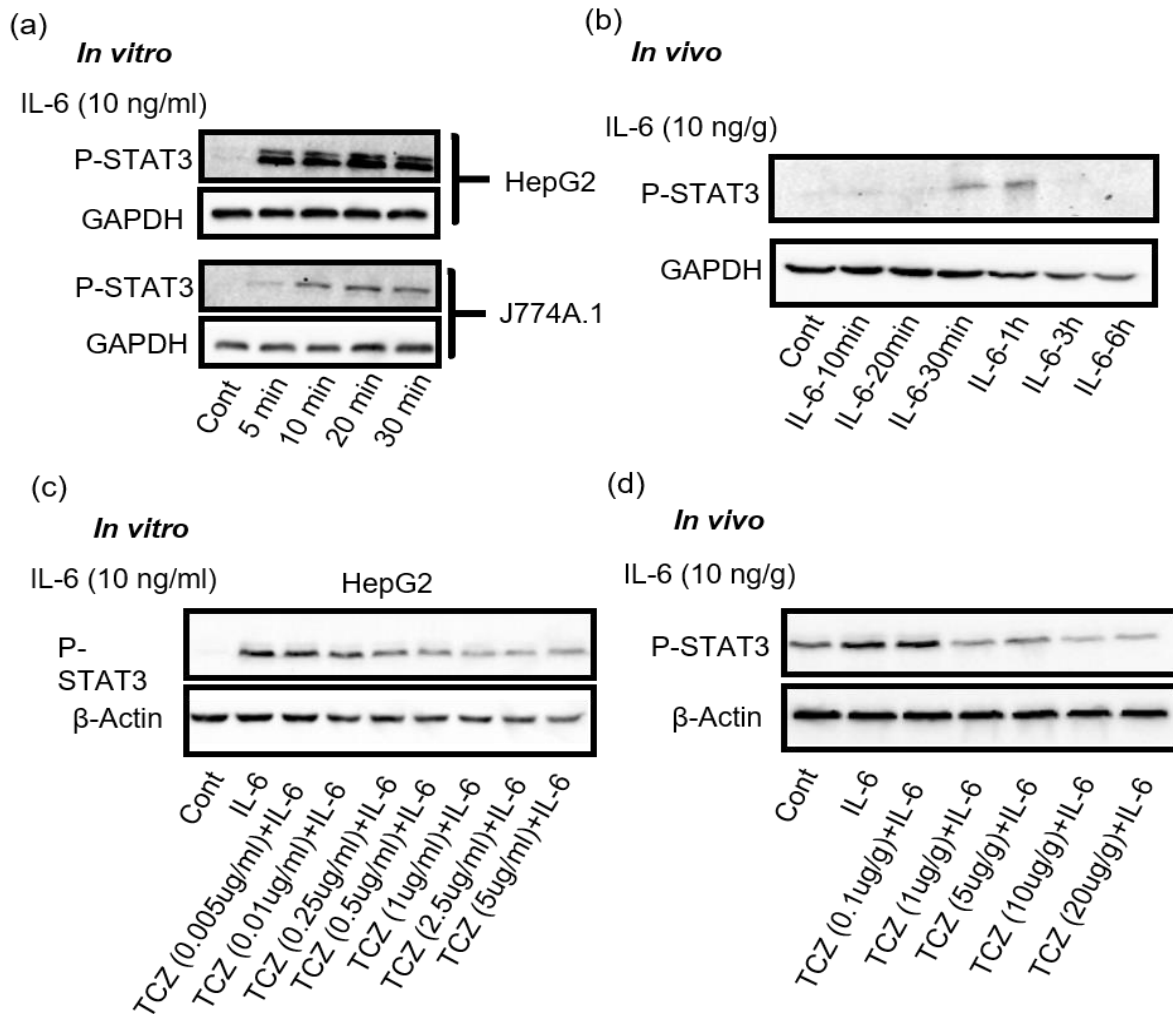
本研究采用粒径为80nm的钯片作为运载体，运载妥珠单抗 (IL-6R Ab, TCZ); 利用纳米钯片肝脏被动富集的特性，将TCZ大量的运送到肝脏组织，从而高效的封闭肝脏细胞中 IL-6/STAT3/ Heparin信号通路，纠正由IL-6介导的肿瘤相关性贫血，进而延缓肿瘤的进展。

通用名称：托珠单抗注射液  
商品名称：雅美罗® ACTEMRA®  
英文名称：Tocilizumab Injection (TCZ)

**来源：**托珠单抗是一种重组人源化抗人白介素6 (IL-6) 受体单克隆抗体，由中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞通过DNA重组技术制得。

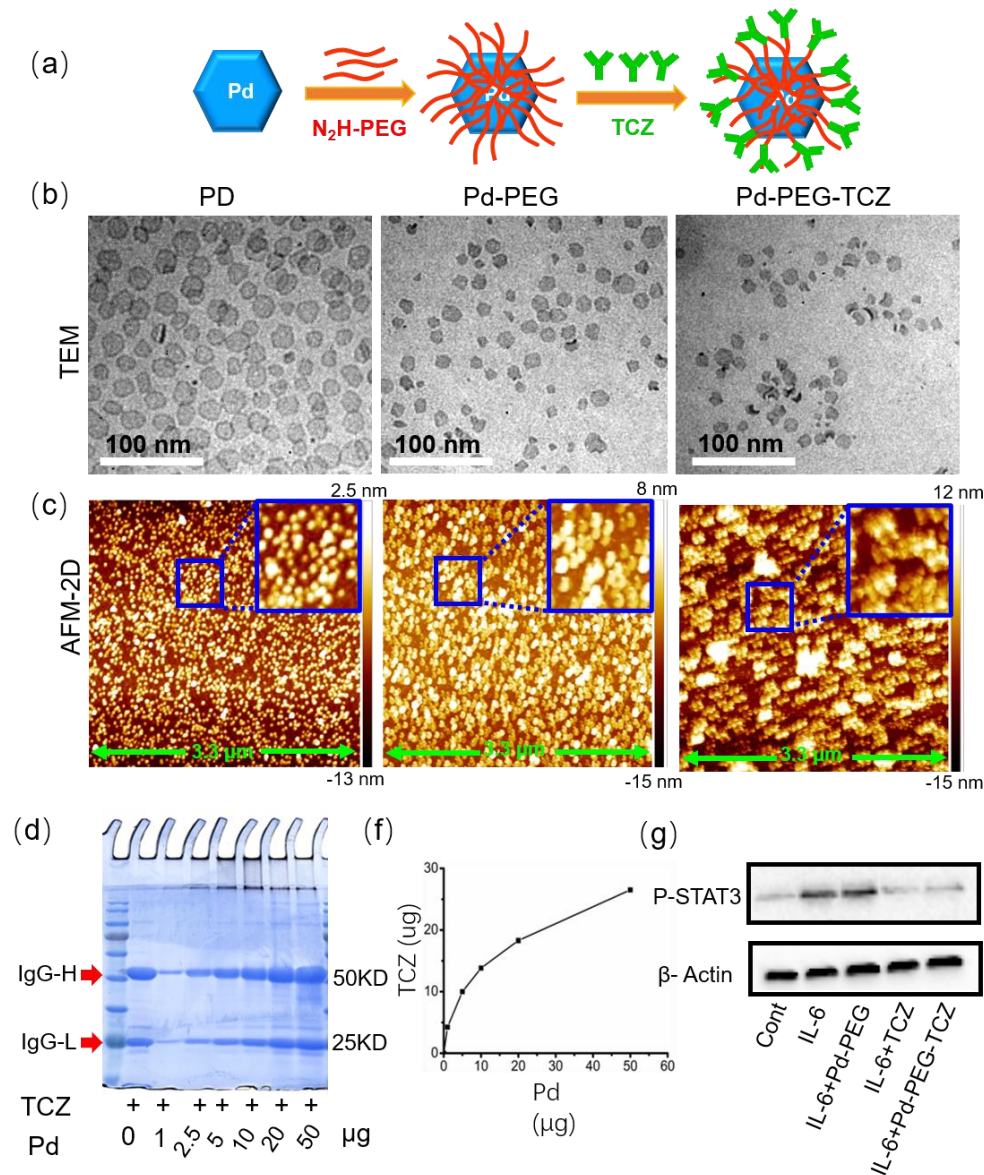


# 妥珠单抗TCZ在体内外阻断IL-6/STAT3信号通路有效性评价



外源性IL-6暴露可在体内外有效的激活STAT3，而TCZ预暴露可有效的封闭IL-6R，进而阻断IL-6对STAT3的活化作用

# 纳米钯片装载TCZ及生物有效性评价

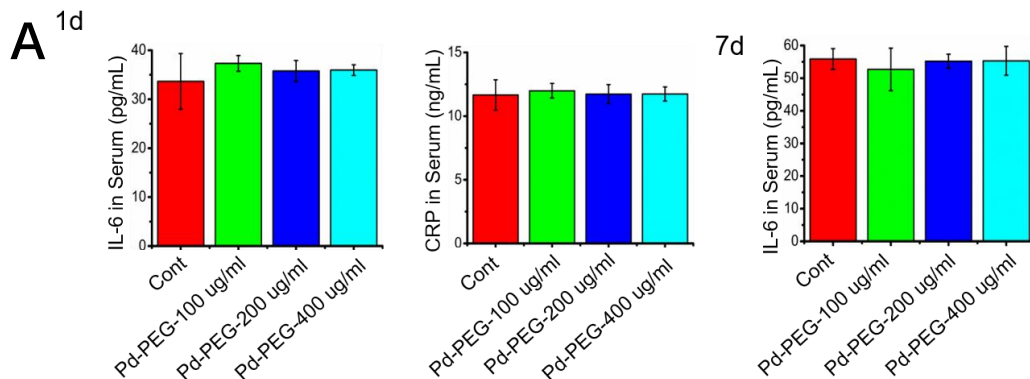


a: 为提高Pd装载TCZ的效率，本研究采用NH<sub>2</sub>-PEG修饰Pd后再装载TCZ

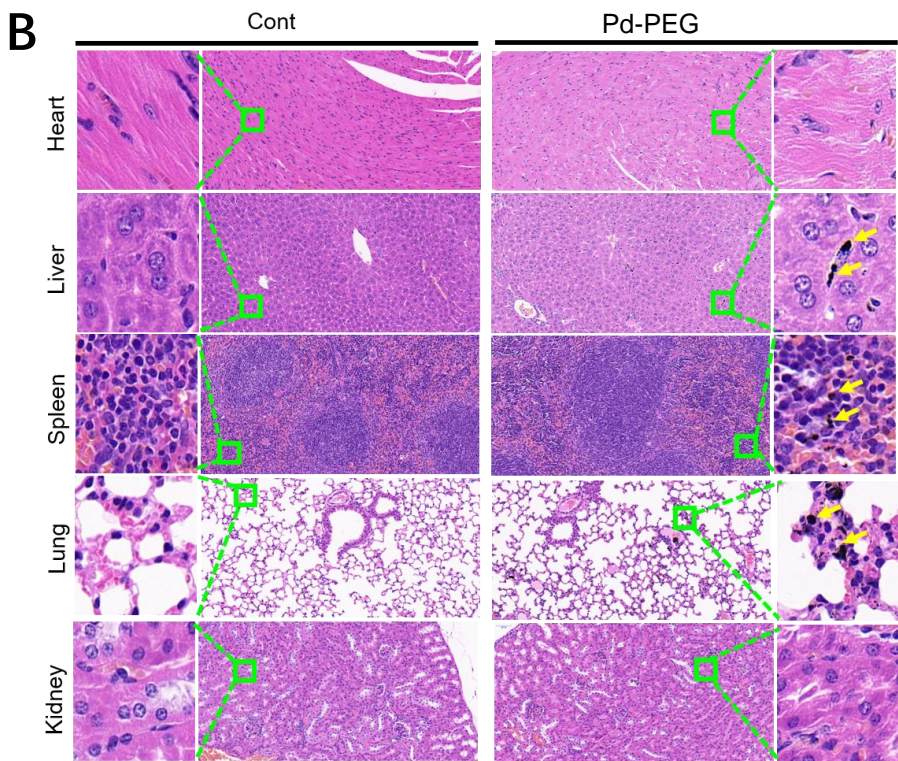
b-c: 利用透射电镜 (TEM) 和原子力显微镜 (AFM) 对 Pd/Pd-PEG/Pd-PEG-TCZ的形貌结构表征

d-g: Pd-PEG装载TCZ效率及生物有效性评价。

# 纳米钯片（PEG修饰）生物安全性评价

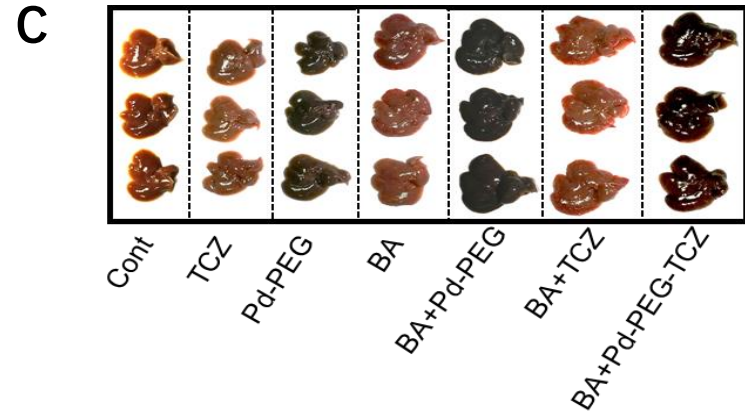
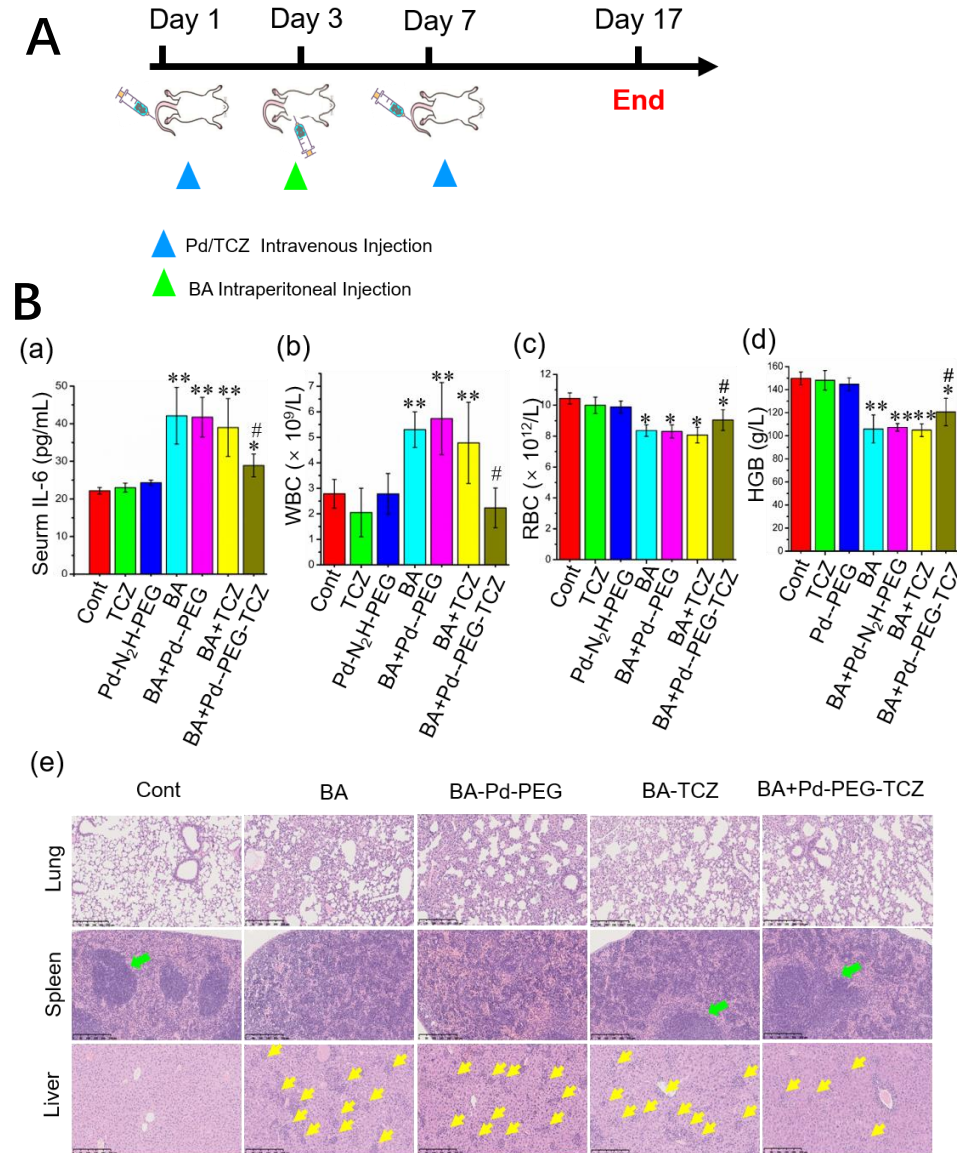


A: PEG修饰的Pd注射到小鼠体内未见明显的炎症反应



B: PEG修饰的Pd注射到小鼠体内后对各脏器组织的形态学结构无明显影响，同时通过组织切片、HE染色，可以在肝脏、脾脏和脾脏等内皮网状系统组织中发现大量的Pd存在

# Pd-PEG-TCZ可有效地纠正IL-6介导的炎症性贫血

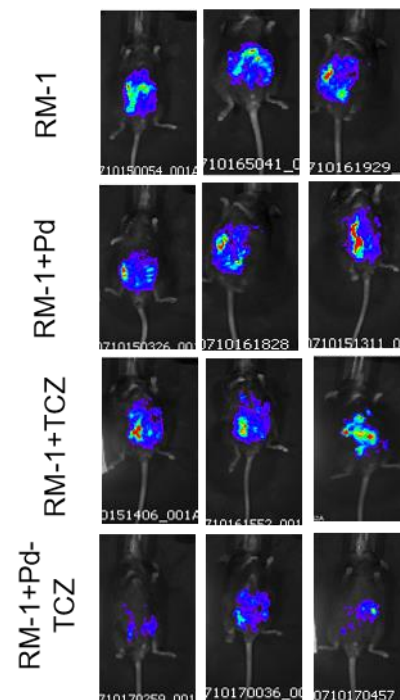
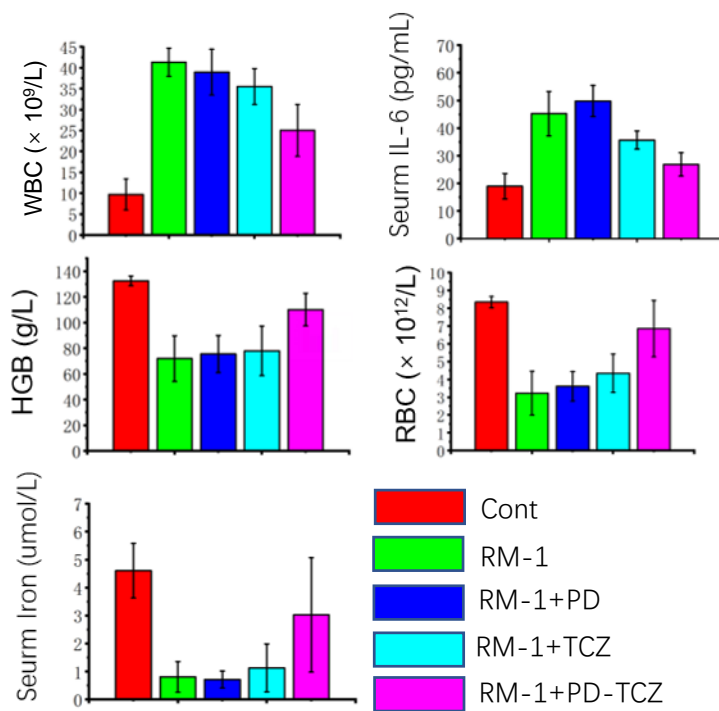
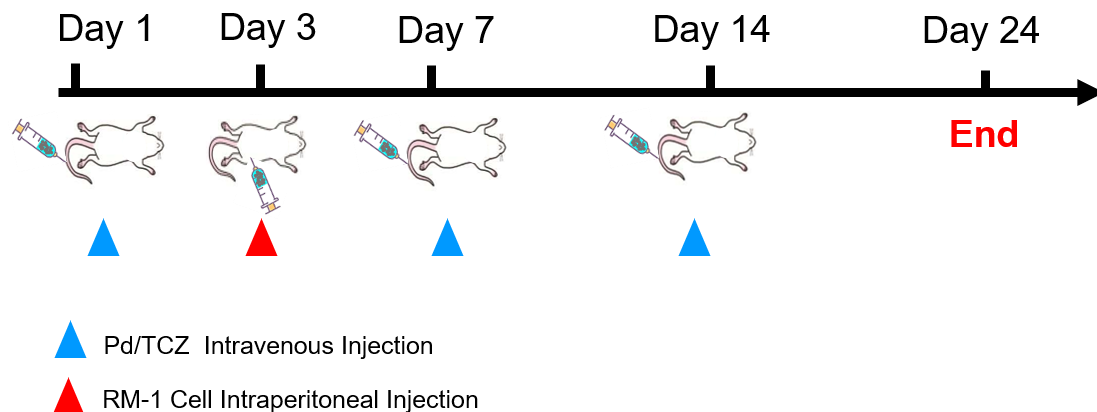


热灭活布鲁氏杆菌BA腹腔注射可诱导炎症性贫血 (IL-6), 本研究采用Pd-PEG-TCZ预暴露的方式探究Pd-PEG-TCZ纠正由IL-6/STAT3/Hepcidin信号通路诱导的贫血有效性。

结果显示Pd-PEG-TCZ可以有效的阻断IL-6/STAT3/Hepcidin信号通路并纠正BA小鼠模型贫血程度, 控制炎症的进展, 同时观察到大量的Pd富集在肝脏组织中。



# Pd-PEG-TCZ可通过纠正肿瘤相关性贫血 延缓肿瘤进展



本研究采用小鼠前列腺癌RM-1细胞腹腔注射的方式建立肿瘤相关贫血模型，采用Pd-PEG-TCZ预暴露的方式探究Pd-PEG-TCZ纠正由IL-6/STAT3/Hepcidin信号通路诱导的贫血有效性，及其对肿瘤进展的影响，结果显示Pd-PEG-TCZ可通过阻断IL-6/STAT3/Hepcidin信号通路改善小鼠模型贫血程度，进而延缓肿瘤的进展。

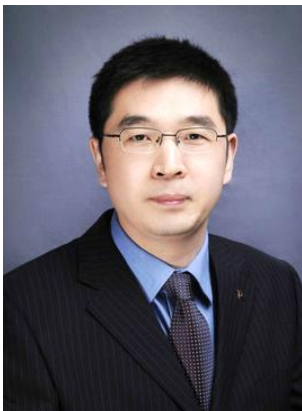


天津医科大学第二医院

# 致谢



导师：徐勇 教授



**刘思金**，研究员，中国科学院生态环境研究中心环境化学与生态毒理学国家重点实验室副主任，山东第一医科大学副校长，杰青，973首席科学家，中科院百人计划，



**Tomas Ganz**，教授，美国加州大学洛杉矶分校，中国科学院大学校长讲席教授，Hepcidin发现者，《Blood》杂志原主编

