



2017年度浙江大学学术进展

# 首个无毒高抗肿瘤活性树枝状大分子的高效合成及抗癌活性研究

★★★★★

申有青教授领导的团队第一次提出了非细胞毒化物治疗肿瘤的概念，设计合成了首个高效抗肿瘤活性高分子，该高分子表现出比临床一线药物更好的抑瘤效果，且在实验过程中未发现明显体内毒性。该项工作开辟了无毒副作用的抗肿瘤药物这一新研究方向，具有重大意义。

项目负责人：申有青

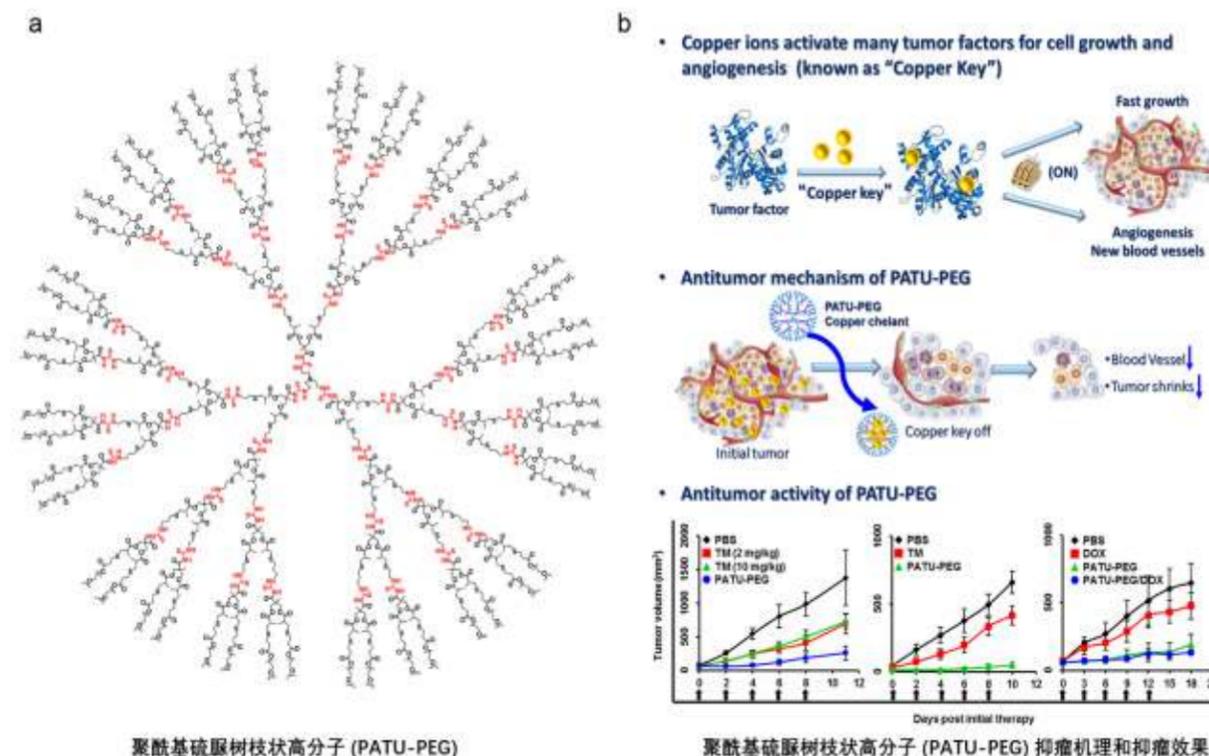
恶性肿瘤（癌症）在我国城市和农村居民的主要死亡原因中，分别位居第一位和第二位。近年来，新型癌症疗法大量涌现，但利用传统细胞毒化类药物（细胞毒药）杀死快速分裂的肿瘤细胞（化疗）仍是治疗癌症的主要手段。由于这些化疗药物缺乏肿瘤靶向性和选择性，大部分药物会扩散到正常组织器官中，引起严重的毒副作用，正所谓杀敌一万，自损三千。这不仅影响了患者的生存质量，更限制了药物的临床使用剂量和治疗的连续性，降低了治疗效果。利用纳米生物技术可减少药物在一些重要组织器官中的分布，从而降低药物的致命性毒副作用，但是，这类纳米药物并没有改变其细胞毒药的本质，仍会在肝、脾及其他健康组织器官中蓄积，不可避免地引发严重的肝脾毒性等系统毒性。



肿瘤细胞正是从该‘土壤’中吸取各种营养和各种生长因子来快速繁殖甚至转移到其他组织器官。因此，我们设想，利用无毒高分子把肿瘤组织微环境（土壤）中的关键营养元素吸附掉，肿瘤细胞得不到该关键元素就失去生长能力甚至死亡，从而获得抗肿瘤作用，如抑制新生血管生成、抑制肿瘤细胞的生长与转移。这样在达到肿瘤治疗效果的同时也避免了使用“细胞毒药”而导致的副作用。大量研究表明肿瘤患者体内的铜含量显著升高，肿瘤组织利用铜元素激活它所需要的生长因子和血管增生因子来支持它的生长。因此，我们用能够特异性络合铜的无毒聚合物就能使其生长因子和血管增生因子失活，达到抑瘤效果。

据此，博士生邵世群和周泉设计合成了一类无毒的聚硫脲树枝状高分

肿瘤微环境是肿瘤细胞生存的“土



子，其具有以下三方面特点：第一，在体外，它们对正常细胞和肿瘤细胞没有任何杀伤作用，也不影响细胞的增殖；在体内，它们也不显示任何毒副作用，其静脉注射的小鼠半致死剂量高达1克/千克以上。第二，在不携带任何药物分子的情况下，它们能够在荷瘤小鼠体内吸附过量的铜元素，从而有效地抑制肿瘤新生血管的生成并诱导肿瘤细胞死亡，呈现出比临床

一线抗肿瘤药物——阿霉素——更高效的抑瘤效果。第三，尤其重要的是，它们不但能够有效抑制实体瘤的肿瘤转移，而且能够抑制血液中的循环肿瘤细胞在肺中着床形成肿瘤，具有很强的抗转移能力，其效果远好于临床III期实验药物四硫代钼酸盐，能够大大延长实验动物生存期，并且在整个治疗期小鼠不显示明显系统毒性。初步机理研究表明，该聚硫脲树枝状高分子不是通过杀伤肿瘤细胞发挥抗肿瘤效果，而是通过改变肿瘤微环境间接抑制肿瘤的生长。研究进一步发现，聚硫脲树枝状高分子能够降低肿瘤中的铜元素水平，通过抑制肿瘤新生血管的形成从而抑制肿瘤的生长。此项工作开辟了无毒副作用的抗肿瘤药物这一新研究方向，具有重要意义。

2017年9月，此项目主要研究成果在线发表于Nature系列期刊《Nature Biomedical Engineering》，法国科学院的Ling Peng教授在同期杂志中发表了题为《Potent drugless dendrimer》的评论文章，高度肯定了此项工作。文章见刊以来，得到了广大媒体的公开报道，受到了广泛关注及好评。