

上海市生物化学与分子生物学学会 2019 年青年学术论坛

优秀青年报告 推荐表

姓 名	王照洁	性 别	女
E-mail	1334871@tongji.edu.cn	手 机	18321700239
单位/院校	同济大学	职 称	博士后
报告题目	纳米层状双氢氧化物搭载依托泊苷杀伤恶性胶质瘤的作用及机制研究		
报告摘要	<p>目的: 恶性胶质瘤是最常见和最具破坏性的中枢神经系统肿瘤, 发病率和致死率极高。具有无限增殖和自我更新能力的人脑胶质瘤干细胞 (hGSCs) 在恶性胶质瘤的起源、发展、转移与复发过程中起关键性作用, 因此靶向杀伤 hGSCs 至关重要。化疗药物依托泊苷 (VP16) 对普通胶质瘤细胞具有杀伤效果, 但由于稳定性差、可溶性低、体内清除快速以及细胞摄入量低等问题无法清除 hGSCs。本研究的目的是利用纳米层状双氢氧化物 (LDH) 作为功能性药物载体, 提高 VP16 的生物利用度、有效靶向 hGSCs, 杀伤恶性胶质瘤。</p> <p>方法: 采用共沉淀及水热法合成纳米材料 LDH 和纳米载药体系 LDH-VP16, 利用 TEM、粒度分析、表面 Zeta 电位、FTIR 和 XRD 等对其进行表征。此外, 分别在体外和体内水平评价了该纳米载药体系对恶性胶质瘤的治疗效果。MTT 法测定游离 VP16 和 LDH-VP16 的体外细胞毒性; 流式细胞仪评估游离 VP16 和 LDH-VP16 对细胞凋亡、细胞周期分布和线粒体膜电位的影响; 共聚焦激光扫描显微镜下观察游离 LDH-VP16 的细胞摄取和线粒体定位; 免疫荧光染色检测干性标志的表达。进一步建立小鼠皮下荷瘤模型, 通过腹腔注射 LDH-VP16 研究体内杀伤效果, HE 染色和免疫组化对增殖凋亡标志进行鉴定。通过转录组测序揭示 LDH-VP16 发挥对 hGSCs 体内外杀伤作用的关键信号通路, 并利用 RT-qPCR、Western blot 和免疫荧光染色验证其分子机制。</p> <p>结果: 纳米材料 LDH 和 LDH-VP16 粒径分布在 100 nm 左右, 分散均匀, 材料表面均为正电位。LDH-VP16 中载药量为 36.1%, 药物插入到 LDH 的板层间, 形成与物理混合条件下 (LDH+VP16) 不同的化学结构, 且 LDH-VP16 中药物释放具有 pH 敏感特性。体外水平检测发现 LDH-VP16 能够显著降低 hGSCs 的细胞存活率, 促进细胞凋亡、细胞周期阻滞、线粒体膜电位下降及氧化应激水平增加。LDH 的搭载显著增加 VP16 在 hGSCs 中的滞留时间。同时, LDH-VP16 能够抑制 hGSCs 多能性标志 (CD133、Oct4、Sox2 和 Nestin) 的表达。利用免疫缺陷鼠建立体内 hGSCs 模型, 发现 LDH-VP16 注射后, 药物更多的富集到肿瘤部位, 显著抑制 hGSCs 形成的移植瘤的生长。血清生化及肝功能分析表明 LDH-VP16 对小鼠的毒性低于药物及物理混合组。并且, LDH-VP16 能够逆转上皮-间质转化 (EMT), 抑制胶质瘤的恶性转化、迁移。通过 RNA-seq 及通路验证揭示 LDH-VP16 通过 PI3K-AKT-mTOR 及 Wnt-β-catenin 信号通路发挥杀伤 hGSCs 的效果。</p> <p>结论: 我们利用 LDH 搭载 VP16 构建纳米载药体系 LDH-VP16, 基于体内外条件下的评价方法研究 LDH-VP16 在增强恶性胶质瘤杀伤效果、靶向 hGSCs 中的作用及分子生物学机制, 为开发靶向恶性胶质瘤的纳米药物提供理论基础。</p>		

论文发表 情况（近 三年）	<p>1. Zhao-Jie Wang, Peng Liang, Xiao-Lie He, Bin Wu, Qiang Liu, Zi-Ping Xu, Hui-Jun Wu, Zhong-Min Liu, Shi-Long Wang, Rong-Rong Zhu. Etoposide loaded layered double hydroxide nanoparticles reversing chemoresistance and eradicating human glioma stem cells in vitro and in vivo. <i>Nanoscale</i>, 2018, 10: 13106-13121.</p> <p>2. Guo-xin Jing, Zhao-Jie Wang, Xi-Zhen Zhuang, Xiao-Lie He, Hui-Jun Wu, Qing-Xiu Wang, Li-Ming Cheng, Zhong-Min Liu, Shi-Long Wang, Rong-Rong Zhu. Suspended graphene oxide nanosheets maintain the self-renewal of mouse embryonic stem cells via down-regulating the expression of Vinculin. <i>Biomaterials</i>, 2018, 171:1-11.</p>
---------------------	--

请在 **2019 年 8 月 29 日**之前提交推荐表至学会办公室 ssbmb@sibs.ac.cn。

邮件主题注明：2019 年青年论坛