

RGD 肽类似物应用于恶性黑色素瘤诊疗的研究进展

黄志洪^{1,2}, 王玲^{1,2}, 薛岩^{1,2}, 朱雪^{1,2}, 王柯^{1,2}

(1. 南京医科大学药学院核药学系, 江苏 南京 211166; 2. 国家卫生健康委员会核医学重点实验室, 江苏省分子核医学重点实验室, 江苏省原子医学研究所, 江苏 无锡 214063)

摘要: 恶性黑色素瘤是一种高度恶性且易于转移的致命癌症, 其预后与肿瘤早期诊断及精准治疗密切相关。整合素的异常表达与恶性黑色素瘤的发生及进展密切相关, 介导了肿瘤的增殖、侵袭和转移, 并与不良预后密切相关。以精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD) 为基序的 RGD 肽类似物可特异性结合整合素, 从而实现肿瘤的精准诊疗。全文基于 RGD 肽类似物的来源和分类, 对其应用于恶性黑色素瘤诊疗的研究进展展开综述。

关键词: 恶性黑色素瘤; 整合素; RGD 肽类似物; 早期诊断; 靶向治疗

中图分类号: R739.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)07-0611-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.07.B012

Advances on RGD Peptide Analogs for Diagnosis and Therapy of Malignant Melanoma

HUANG Zhihong^{1,2}, WANG Ling^{1,2}, XUE YAN^{1,2}, ZHU Xue^{1,2}, WANG Ke^{1,2}

(1. Department of RadioPharmaceuticais, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 2. NHC Key Laboratory of Nuclear Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China)

Abstract: Malignant melanoma is a highly aggressive cancer characterized by high rates of metastasis and mortality. The prognosis of malignant melanoma is closely related to early diagnosis and accurate treatment. The abnormal expression of integrins occurs during the development and progression of malignant melanoma, which mediated tumor proliferation, invasion, and metastasis, and is closely associated with a poor prognosis. RGD peptide analogs, which utilize the arginine-glycine-aspartate (Arg-Gly-Asp) motif, can specifically bind to integrins, facilitating accurate diagnosis and targeted treatment of malignant tumors. This paper reviews the research advances on the sources and classification of RGD peptide analogs and their application in diagnosis and treatment of malignant melanoma.

Subject words: malignant melanoma; integrin; RGD peptide analogues; early diagnosis; targeted therapy

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种起源于黑色素细胞的恶性肿瘤, 全球范围内的发病率呈现持续上升的趋势^[1-4]。皮肤黑色素瘤是 MM 最常见的类型, 占有原发性黑色素瘤病例的 90%, 通常发生在皮肤表层^[1,5]。相对而言, 眼部黑色素瘤较为罕见, 其中大部分发生在眼睛的葡萄膜层。葡萄膜黑色素瘤是眼部最常见的肿瘤, 占有原发性黑色素瘤病例的 5%^[5]。目前, 虽然 MM 诊疗取得较大的进展, 由于其较高转移潜力和对传统治疗药

物耐药性, MM 成为治疗的难点。MM 患者的治疗效果和生存率仍然不尽如人意。

整合素是哺乳动物细胞膜表面一种普遍存在的异二聚体跨膜糖蛋白黏附分子家族受体, 其介导细胞-细胞和细胞-细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的连接并激活多种细胞内信号通路, 具有跨质膜双向传递信号的能力^[6-7]。每一种整合素由 1 个 α 亚基和 1 个 β 亚基通过非共价键连接组成, 目前已知有 18 种 α 亚基和 8 个 β 亚基, 组成了 24 种已知的异二聚体, 如 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 和 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 等^[6-8]。多种恶性肿瘤的侵袭性和不良预后与整合素密切相关, 包括胶质母细胞瘤、骨肉瘤、肺癌、膀胱癌、卵巢

基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目(MS2023166); 江苏省卫生健康委科研项目(H2023150); 无锡市卫生健康委科研项目(Z202303)

通信作者: 王柯, E-mail: wangke@jsnm.org

收稿日期: 2024-03-30; **修回日期:** 2024-05-27

癌和 MM 等多种实体肿瘤^[9-10]。因此,整合素成为一个重要的肿瘤诊疗靶点。精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD),由精氨酸、甘氨酸和天冬氨酸三个氨基酸组成的小肽,是 ECM 蛋白中的一个重要序列。在 MM 的发生及进展中,含有 RGD 肽的 ECM 蛋白能够与多种整合素受体结合并影响其功能,特别是整合素 $\alpha_v\beta_3$,从而调控肿瘤细胞的黏附、迁移、血管生成、存活、增殖以及肿瘤干细胞特性,同时还可能介导肿瘤的免疫逃逸^[6-8]。本文分析 RGD 肽类似物在 MM 诊疗中的应用,为肿瘤新型诊疗分子的开发提供科学基础,并为临床提供有价值的药物信息。

1 RGD 肽类似物的来源及分类

研究发现含有 RGD 肽的 ECM 蛋白可与整合素特异性结合,促进癌细胞的增殖、侵袭和转移和血管生成^[11]。整合素、局部黏着斑酶(focal adhesion kinase, FAK)及细胞骨架蛋白共聚于焦点粘附物上,激活 c-Src 磷酸化和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K),形成信号转导的核心。PI3K 激活后,刺激 FAK/PI3K/Akt 磷酸化,影响细胞增殖,同时调节 Ras/Raf/MEK/Erk 激酶途径,促进细胞存活^[12]。此外,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 、蛋白水解酶与金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的相互作用也参与调控肿瘤细胞转移^[13]。

RGD 肽类似物,可以根据分子结构或 RGD 肽的数量等方式进行分类。根据分子结构进行分类,可以分成线性 RGD 肽和环状 RGD 肽^[10,14]。线性 RGD 肽是指线性形式排列的氨基酸序列,而大多数线性 RGD 肽稳定性差、受体亲和性低,并且在循环过程中半衰期较短,体内生物活性低。经过进一步分析降解产物,线性 RGD 肽天冬氨酸侧链上含有游离的羧基,容易进攻自身肽链上适当的位置进行分子内反应,进而使线性肽降解,失去其生物活性^[15]。而对于环状 RGD 肽来说,其与整合素结合的亲和力和特异性均强于线性 RGD 肽,且在体内不易被降解而失去生物学活性。

根据 RGD 肽的数量进行分类,可以分成 RGD 单体和 RGD 多聚体,如 RGD 二聚体、RGD 三聚体等^[14]。近年来,研究证明 RGD 多聚体相对于 RGD 单体可提高对肿瘤的靶向性、亲和性,并具有更好的药

代动力学特性,如四聚体 RAFT[cyclo(DKP-RGD)]₄可以改善整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的结合,增强癌细胞的摄取,具有在体内成像和靶向递药的潜力^[16]。因此,使用 RGD 多聚体配体是一种有发展前景的策略,以提高肿瘤的诊断和治疗靶向性。

2 RGD 肽类似物在 MM 诊疗中的应用

2.1 RGD 肽类似物应用于 MM 早期诊断

根据已有研究报道,整合素在 MM 中高表达,表明基于 RGD 肽的分子探针可能具有显著成像应用潜力^[17-18]。

2.1.1 RGD 肽类似物介导的近红外成像技术

近红外成像(near infrared imaging, NIR)是一种利用近红外光进行成像的技术。近红外光是指波长介于可见光和远红外光之间的电磁波,通常波长范围在 700~2 500 nm。由于其波长较短,近红外光能够穿透皮肤, NIR 技术可以用于皮肤癌的诊断。

单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWNT)是由单个石墨烯片卷成的管状结构,其直径和长度可以在纳米级别精确控制。在近红外区域, SWNT 展现出荧光特性,这一区域的光组织穿透性好,适合生物成像。为了增强 SWNT 靶向性, RGD 肽偶联至 SWNT 上(RGD-SWNT)可以特异性地靶向整合素,这在生物医学成像领域展现出极大的应用前景^[19-20]。此外,通过表面改性技术如偶联聚乙二醇,以增强 SWNT 在水中的溶解性和生物相容性,从而提高其在生物体内的稳定性和减少非特异性蛋白吸附。

在 NIR 技术的应用中,不仅 SWNT 展现出巨大的潜力,其他纳米材料也在这一领域发挥了重要作用。Depalo 等^[21]利用在近红外区域具有光致发光发射特性的二氧化硅包覆硫化铅量子点(PbS QD@SiO₂)纳米颗粒与环状 RGD 肽偶联,制备了一种新型的靶向光学纳米探针。相对于非靶向的发光纳米探针,环状 RGD 肽功能化发光纳米探针更特异地与人源性 MM 细胞结合。此外,这种结合是通过细胞表面的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 介导的内吞作用来实现的。这种内吞作用可能促进了纳米探针在 MM 细胞中的被动扩散,从而提高了成像的灵敏度和特异度。因此,环状 RGD 肽偶联 PbS QD@SiO₂ 纳米颗粒可作为一种潜在的

有效的靶向光学纳米探针。

2.1.2 RGD 肽类似物介导的核磁共振成像

核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 是一种非侵入性成像技术, 以其高分辨率的解剖结构成像而广泛应用, 尤其在显示软组织方面有优势。然而, MRI 并不擅长提供分子或细胞功能信息。荧光成像技术 (fluorescence imaging, FI) 则适用于观察生物分子的分布和动态, 尤其在活细胞和体内成像方面表现突出。两种成像技术的结合是一种互补的组合, 可以提高图像的对比度和清晰度, 增强对特定生物特征的显示, 从而提高诊断的准确率。MRI/FI 结合了 MRI 的解剖结构成像能力和 FI 的高灵敏度分子成像, 使得实时观察疾病进展、肿瘤生长和转移成为可能。这种组合成像技术具有高组织分辨率、强穿透力和高灵敏度等优点, 对于癌症的早期诊断和治疗具有重要意义, 并展现出良好的临床应用前景。MRI/FI 可以同时显示肿瘤的位置和恶性程度, 其中 MRI 阳性信号指示肿瘤的存在, 而 FI 信号则帮助区分肿瘤的良恶性^[22]。

研究人员通过将五肽 (Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg, YIGSR) 和 RGD 三肽分别与二亚乙基三胺五乙酸钆 (gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-DTPA) 和罗丹明 B (rhodamine B, RhB) 连接, 开发了两种新型多肽造影剂 YIGSR-Gd-DTPA-RhB 和 RGD-Gd-DTPA-RhB^[23]。这两种造影剂对 MM 细胞具有高松弛性、低细胞毒性、高摄取性和高荧光信号增强作用。在人源性 MM 小鼠模型中, 这两种造影剂表现出高结合亲和力和显著的 MRI 和荧光成像增强效果。因此, YIGSR-Gd-DTPA-RhB 和 RGD-Gd-DTPA-RhB 有潜力成为肿瘤靶向 MRI/FI 造影剂。

2.1.3 RGD 肽介导的正电子发射断层扫描

正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 技术是现代医学成像的关键工具之一, 它通过探测正电子放射性同位素标记的示踪剂在体内的分布和代谢, 实现了对细胞活动的精确成像和功能分析。传统的肿瘤 PET 成像主要利用肿瘤细胞对葡萄糖的高摄取, 通过注射如氟脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG) 的放射性葡萄糖类似物, 基于其在肿瘤组织中富集的特性, 帮助确定肿瘤的位置、大小、形状以及与周围正常组织的差异。¹⁸F-FDG PET 成像已广泛应用于恶性肿瘤的诊断、分期以及治疗效果评估。

然而, PET 技术在检测早期小规模转移性病变 (直径 ≤ 5 mm) 和非代谢性病变方面的灵敏度存在局限。这些局限部分是由于肿瘤细胞对葡萄糖的摄取能力和生物化学特性的差异所致。在一项研究中, 3 例亚裔印度人眼脉络膜 MM 患者接受了 ¹⁸F-FDG PET/CT 扫描, 结果显示, 眼内肿瘤的 FDG 摄取量为低中度, 平均标准化摄取值 (mean standard uptake value, SUV_{mean}) 为 2.3, 并未显示出典型的恶性肿瘤高代谢特征^[24]。此外, ¹⁸F-FDG 的摄取并非特异性地局限于恶性肿瘤细胞, 炎症、感染或创伤状态下的细胞也可能表现出较高的摄取值, 可能会导致假阳性结果, 从而降低诊断的准确率。

为了克服这些限制, 研究人员开发了特异性更高的 RGD 肽类似物放射性示踪剂, 如 ¹⁸F-Galacto-RGD。¹⁸F-Galacto-RGD 是一种糖基化的 RGD 肽, 作为首个在人体中测试的 RGD PET 示踪剂, 早期研究在接种 MM 小鼠模型中表明, 其在肿瘤中有良好的对比度, 并且具有快速的肾脏排泄和适宜的体内代谢稳定性^[17]。在此基础上, 研究人员进一步合成了一种新型的放射性示踪剂 ¹⁸F-AIF-NOTA-PRGD2, 其不同类型的肿瘤中均显示出较高的摄取, 并已在临床试验中用于肿瘤诊断^[25]。在对比 ¹⁸F-FDG 和 ¹⁸F-AIF-NOTA-PRGD2 的 PET 成像研究中, 1 例原发性葡萄膜 MM 患者展现了不同的影像学特征。¹⁸F-FDG 的肿瘤摄取表现为轻度, 最大标准摄取值 (SUV_{max}) 为 4.5, 而脑部摄取异常高 (SUV_{max} 为 15.6)。相反, ¹⁸F-AIF-NOTA-PRGD2 的成像显示肿瘤有显著的高摄取 (SUV_{max} 为 9.3), 而脑部摄取极低 (SUV_{max} 为 0.2)。与 ¹⁸F-FDG PET/CT 相比, ¹⁸F-AIF-NOTA-PRGD2 PET/CT 由于肿瘤与脑的比值较高, 对原发性葡萄膜 MM 的诊断更为敏感。

¹⁸F 合成通常涉及到复杂的化学过程, 包括氟化物的制备和放射性标记的引入, 这可能需要更多的步骤和更精细的化学操作。与此相对, ⁶⁸Ga 的合成过程则更为直接。Pohle 等^[26]合成 ⁶⁸Ga-NODAGA-c (RGDyK) 和 ¹⁸F-Galacto-RGD 在相同的实验装置中检测整合素亲和力和生物分布, 并且在人源性 MM 异种移植小鼠模型中进行了比较 PET 成像。两者表现出相似的体内特征, 特别是在大多数器官的摄取和 PET 图像中 MM 的定位方面。因此, RGDyK 可以作为 ¹⁸F-Galacto-RGD 替代物, 并且在体内特性上有

轻微改善,主要通过肾脏清除而非通过肝胆途径。

为了提高放射性示踪剂对于整合素的亲和力和改善药代动力学行为,螯合剂起着重要的作用。Notni 等^[27]制备了一种基于 TRAP 的新型 RGD 偶联物,⁶⁸Ga-TRAP-(RGD)3TRAP 是一种螯合剂,为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三[(2-羧基乙基)亚甲基膦酸]。与 ¹⁸F-Galacto-RGD 和 RGDyK 相比,⁶⁸Ga-TRAP-(RGD)3 对整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的亲和力分别提高了 7.3 倍和 7.6 倍。同时,在 MM 异种移植的小鼠模型中,肿瘤对 ⁶⁸Ga-TRAP-(RGD)3 的摄取明显超过其他示踪剂,并且有快速的肾脏清除率和较高的体内稳定性。

2.1.4 RGD 肽介导的单光子发射计算机断层扫描

单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)是一种核医学成像技术,它利用放射性示踪剂来显示和测量体内的生化过程。尽管 SPECT 的空间分辨率通常低于 PET,但其设备成本较低,在某些情况下 SPECT 可能是更合适的选择。SPECT 技术的一个局限性是其图像质量可能受到散射辐射的影响,会降低图像的清晰度。为了克服这个问题,可以使用特殊的散射校正技术或结合 CT 扫描数据进行图像融合,以提高图像的质量和诊断准确性。

研究表明黑素皮质素-1 受体(melanocortin 1 receptor, MC1R)作为 MM 的关键调节因子,其过表达与肿瘤的发生及进展密切相关。在 MM 中,MC1R 与其天然配体 α -MM 细胞刺激激素(alpha-melanocyte-stimulating hormone- α , α -MSH)的结合能够激活一系列下游信号通路,影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等过程^[2]。正因为 MC1R 在 MM 中的重要作用,它成为了 MM 诊断和治疗的重要靶点。另一方面,整合素在 MM 中过度表达,因此 MC1R 和整合素都是肿瘤成像的潜在靶点。

^{99m}Tc-RGD-Lys-(Arg11)CCMSH 是一种双靶点放射性示踪剂,它结合了 RGD 肽和 α -MSH 模拟肽。这种示踪剂的设计旨在提高对 MM 的特异度和灵敏度。在人源性 MM 小鼠模型中,^{99m}Tc-RGD-Lys-(Arg11)CCMSH 已成功用于 SPECT 成像。然而,该示踪剂在肾脏中出现了较高的非特异性摄取,这可能是由于其整体正电荷导致的^[28]。

为了验证该双靶点示踪剂整体正电荷是否会影

响非特异性的肾脏吸收,Xu 等^[29]使用氨基辛酸(aminooctanoic acid, Aoc)和聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)分别作为连接体取代赖氨酸连接体合成了 ^{99m}Tc-RGD-Aoc-(Arg11)CCMSH 和 ^{99m}Tc-RGD-PEG2-(Arg11)CCMSH,这两种双靶点示踪剂在肾脏摄取分别降低 58% 和 63%。同时,^{99m}Tc-RGD-Aoc-(Arg11)CCMSH 的肿瘤摄取率高于 ^{99m}Tc-RGD-PEG2-(Arg11)CCMSH,并且其能够在 SPECT/CT 成像中清晰显示肿瘤病变区域。通过改变双靶点示踪剂的连接体,可以有效地降低非特异性肾脏吸收,同时提高肿瘤摄取率和成像清晰度,从而增强其在临床诊断中的应用潜力。

2.2 RGD 肽类似物应用于 MM 靶向治疗

手术、化疗、免疫疗法、生物疗法和放疗是用于 MM 治疗的常用方法^[30-32]。然而,许多原因导致这些治疗方案缺乏临床有效性,如对癌细胞的低选择性、高毒性和 MM 癌细胞的耐药性,导致治疗反应率低。对于临床医生来说,MM 的治疗是具有挑战性的。靶向递送抗癌药物是一个可行的方法,可以延长基于个性化医疗的治疗窗口期,降低恶性肿瘤死亡率。RGD 肽除了直接用于 MM 靶向治疗,还包括与其他生物分子或载体偶联,包括肽、聚合物纳米粒、脂质体等,从而达到治疗效果。

2.2.1 RGD 肽类似物直接作为抗肿瘤药物

西仑吉肽(Cilengitide)是一种合成的环状五肽,其设计基于天然蛋白底物 RGD 的识别域。作为整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的高亲和力拮抗剂,它能够紧密结合整合素 $\alpha_v\beta_3$ 并特异性地抑制其在血管生成过程中的作用。Pan 等^[33]研究发现,西仑吉肽能够通过降低两种 MM 细胞系中 STAT3 的磷酸化水平,进而减少 PD-L1 的表达。在小鼠 MM 模型中,西仑吉肽同样能够降低皮下肿瘤 PD-L1 的表达。当西仑吉肽与抗 PD-1 单克隆抗体联合应用时,能够调节小鼠的抗肿瘤免疫反应,从而产生持久的治疗效果。这种联合治疗策略有效地减少了肿瘤的生长,并显著性延长实验小鼠的生存期。研究结果强调了西仑吉肽在增强抗 PD-1 治疗效果方面的潜力,以及激发更强的抗肿瘤免疫反应的能力。因此,这种组合法为免疫治疗领域带来了新的治疗策略,有望改善癌症治疗的效果。

2.2.2 RGD 肽类似物与生物小分子的偶联

为了增强牛蛙皮肤抗菌肽 Temporin-La (T-La)

的抗肿瘤效果,Liu 等^[34]进行了一系列改造,将第 1 个亮氨酸替换为苯丙氨酸,第 10 个谷氨酸替换为丝氨酸,得到了 T-La。随后,他们通过与 RGD 肽偶联,构建了一种新型的肽嵌合肽 RGD-T-La。这种新型肽在 MM 细胞中表现出高度的敏感性。在 MM 小鼠模型中,RGD-T-La 不仅能抑制肿瘤早期发展,还能诱导肿瘤细胞凋亡,这些作用可能与其抑制 VEGF 表达和促进 Caspase-3 活性有关。这项研究为小分子抗菌肽作为靶向抗肿瘤药物的应用提供了科学依据,为未来的临床应用打下基础。

此外,MC1R 在 MM 中过度表达,可成为开发 MM 新的诊断和治疗放射性药物的独特分子靶点^[28-29]。开发能够同时靶向整合素和 MC1R 的异二价药物,可以提升肽多聚体在体内的代谢稳定性,并增加与多个受体的结合机会。这种策略不仅增强了药物与靶标的结合紧密度,还提高了药物在肿瘤组织中的积累,从而有望带来更有效的治疗效果^[35]。

2.2.3 RGD 肽类似物修饰的聚合物纳米粒

聚合物-药物偶联物通常通过共价键将治疗药物与功能性聚合物结合,这在临床应用中带来了多方面的益处,包括提高药物的水溶性、延长药物在体内的循环时间、增加药物在病变部位的浓度、实现药物的控释、提升治疗效果以及增强用药安全性^[36]。鉴于 RGD 肽特异性靶向整合素的特点开展深入研究,将其偶联到纳米颗粒表面已成为改善肿瘤靶向性和药物传递的重要策略。Zou 等^[37]开发负载多柔比星(doxorubicin, DOX)的环状 RGD 功能化的二硫化物交联富碘聚合物(cRGD-XIPs-DOX),以其高稳定性、延长血液循环时间和对 MM 的靶向抑制能力,显著性优于传统对照组。这些特性使其可能成为一种有效、低毒性、智能型治疗剂,为癌症治疗提供了有前景的新策略。

然而,具有单一生物活性剂的聚合物在抗癌治疗中往往表现出有限的疗效和应用潜力。多数临床治疗策略采用两种或更多种抗癌药物的联合应用,以协同抑制癌症的发展,并减少耐药性的产生^[38]。因此,设计含有多种具有不同活性基团和抗肿瘤机制药物的聚合物-多药缀合物,成为了一项具有挑战性的任务。Li 等^[38]通过席夫碱反应的一锅法合成和硼酯化反应,成功地将氧化右旋糖酐(oxidized dextran, Dex-CHO)与 c(RGDfK)、DOX 和硼替佐米(bortez-

omib, BTZ)这三种药物分子结合起来,制备了一种双酸不稳定性的多糖-双药偶联物[Dex-g-(DOX-Btz)/c(RGDfK)]。在酸性条件下,[Dex-g-(DOX-Btz)/c(RGDfK)]自组装成纳米胶团并特异性识别整合素 $\alpha_v\beta_3$,进入癌细胞选择性释放药物,在体内显示出更高的肿瘤积累和抗肿瘤活性。这种偶联物的设计旨在为靶向癌症化疗提供一种简便的智能聚合物-多药偶联物策略。

2.2.4 RGD 肽在脂质体修饰中的应用

提供安全有效的载体是治疗分子实现成功递送到所需靶细胞的必要条件。脂质体作为一种广泛应用的药物递送系统,特别是其生物相容性与靶向性,使其成为众多药物递送应用的理想选择。阳离子脂质体在基因传递领域的广泛应用得益于其自身所携带的正电荷^[39-40]。环状 RGD 修饰聚乙二醇化阳离子脂质体与带负电荷的 STAT3 siRNA 形成复合物,其能够有效地将 STAT3 siRNA 传递到细胞内部,从而下调 STAT3 基因的表达,并且有效地抑制细胞生长^[33,41]。此外,利用环状 RGD 肽作为靶向片段修饰脂质体表面,可以显著性提高脂质体对特定细胞的靶向性。与非靶向脂质体相比,靶向脂质体显著性下调 STAT3 基因的表达,并更有效地抑制细胞生长。MM 异种移植瘤模型的体内荧光成像显示环状 RGD 修饰脂质体具有理想的肿瘤靶向性^[41]。

除了 PEG 作为表面活性剂的应用,Gemini 是一种特殊类型的表面活性剂,由于其独特的分子结构,它们可以用于制备阳离子脂质体。Mohammed-Saeid 等^[40]利用 Gemini 表面活性剂制备的阳离子脂质体,通过将环状 RGD 化学偶联至脂质体表面,可以制备出具有高度靶向性的修饰脂质体。与未修饰的脂质体相比,靶向修饰脂质体在 MM 细胞系中表现出更高的转染活性。同时,靶向修饰脂质体对原始脂质体系统的理化性质或细胞毒性无显著性影响。RGD 修饰的 Gemini 表面活性剂脂质体可以增强脂质体的膜稳定性和靶向性,使其在药物递送、生物成像和生物技术领域具有更广泛的应用前景。

3 小 结

随着对 MM 的分子致病机制的逐渐深入探究以及对 RGD 肽类似物的研究推进,基于 RGD 肽类

似物的 MM 诊疗药物研究已经取得了巨大的进展。然而,开发新型、高敏感性、特异性的 RGD 肽类似物诊疗药物仍存在一定的难点,如克服药物的稳定性差、体内生物活性低以及副作用等问题。未来研究将进一步拓展 RGD 肽类似物在医学领域的应用,为临床 MM 鉴别诊断和治疗带来更多的创新和突破。

参考文献:

- [1] BRĂNIȘTEANU D E, PORUMB-ANDRESE E, STĂRICĂ A, et al. Differences and similarities in epidemiology and risk factors for cutaneous and uveal melanoma[J]. *Medicina*, 2023, 59(5): 943.
- [2] SHI H, CHENG Z. MC1R and melanin-based molecular probes for theranostic of melanoma and beyond[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(12): 3034–3044.
- [3] SOLNIK M, PADUSZYŃSKA N, CZARNECKA A M, et al. Imaging of uveal melanoma—current standard and methods in development[J]. *Cancers*, 2022, 14(13): 3147.
- [4] VERCELLINO L, DE JONG D, DERCLE L, et al. Translating molecules into imaging—the development of new PET tracers for patients with melanoma[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(5): 1116.
- [5] BRANISTEANU D C, BOGDANICI C M, BRANISTEANU D E, et al. Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1428.
- [6] SLACK R J, MACDONALD S J F, ROPER J A, et al. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 60–78.
- [7] CHEN J R, ZHAO J T, XIE Z Z. Integrin-mediated cancer progression as a specific target in clinical therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113745.
- [8] GU Y, DONG B, HE X, et al. The challenges and opportunities of alphavbeta3-based therapeutics in cancer: from bench to clinical trials[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 189: 106694.
- [9] LO W L, LO S W, CHEN S J, et al. Molecular imaging and preclinical studies of radiolabeled long-term RGD peptides in U-87 MG tumor-bearing mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5459.
- [10] SHI J, WANG F, LIU S. Radiolabeled cyclic RGD peptides as radiotracers for tumor imaging[J]. *Biophys Rep*, 2016, 2(1): 1–20.
- [11] Badipa F, Alirezapour B, Yousefnia H. An overview of radiolabeled RGD peptides for theranostic applications[J]. *Curr Radiopharm*, 2023, 16(2): 107–122.
- [12] HAN T. Advances in research of integrin $\alpha_v\beta_3$ in tumor diagnosis and treatment[J]. *Pharmacy Information*, 2019, 8(3): 79–87.
- [13] PANG X, HE X, QIU Z, et al. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 1.
- [14] 刘敏, 张春丽. RGD 肽探针的制备及其对肿瘤显像的研究进展[J]. *生物医学工程与临床*, 2016, 20(2): 216–219.
- [15] LIU M, ZHANG CL. Advances of preparation for RGD peptide probe and tumor imaging[J]. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2016, 20(2): 216–219.
- [16] 钟桃, 马大友, 刘丽君. 外源性 RGD 肽在肿瘤诊断与治疗中的应用研究进展[J]. *中南药学*, 2017, 15(10): 1396–400.
- [17] ZHONG T, MA D Y, LIU L J. Research on development of exogenous RGD-peptide in tumor diagnosis and treatment[J]. *Central South Pharmacy*, 2017, 15(10): 1396–1400.
- [18] PINA A, KADRI M, AROSIO D, et al. Multimeric presentation of RGD peptidomimetics enhances integrin binding and tumor cell uptake[J]. *Chemistry*, 2020, 26(33): 7492–7496.
- [19] JAIN A, CHAKRABORTY S, SARMA HD, et al. A systematic comparative evaluation of ^{68}Ga -labeled RGD peptides conjugated with different chelators[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 52(2): 125–134.
- [20] ZHANG C, ZHANG Z, MERKENS H, et al. ^{18}F -Labeled cyclized α -melanocyte-stimulating hormone derivatives for imaging human melanoma xenograft with positron emission tomography[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13575.
- [21] LI R, NG T S C, GARLIN M A, et al. Understanding the in vivo fate of advanced materials by imaging[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(37): 1910369.
- [22] SMITH BR, ZAVALETA C, ROSENBERG J, et al. High-resolution, serial intravital microscopic imaging of nanoparticle delivery and targeting in a small animal tumor model[J]. *Nano Today*, 2013, 8(2): 126–137.
- [23] DEPALO N, CORRICELLI M, DE PAOLA I, et al. NIR emitting nanoprobes based on cyclic RGD motif conjugated PbS quantum dots for integrin-targeted optical bioimaging[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(49): 43113–43126.
- [24] ERTEN A, HALL D, HOH C, et al. Enhancing magnetic resonance imaging tumor detection with fluorescence intensity and lifetime imaging[J]. *J Biomed Opt*, 2010, 15(6): 066012.
- [25] ZHENG S Y, TANG W Q, ZHANG M, et al. Dual-modal polypeptide-containing contrast agents for magnetic resonance/fluorescence imaging[J]. *Broorg Chem*, 2022, 129:

- 106161.
- [24] SHARMA R, SHAH P, NARENDRA V. Poor uptake of fluorodeoxyglucose in positron emission tomography-computed tomography scan for intraocular choroidal melanoma in Asian Indian Eyes[J]. *World J Nucl Med*, 2016, 15(1):53–55.
 - [25] ZHU X, PAN D, ZHANG Z, et al. Comparison of ^{18}F -AIF-NOTA-PRGD2 and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in a case of primary uveal melanoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(5):489–490.
 - [26] POHLE K, NOTNI J, BUSSEMER J, et al. ^{68}Ga -NODAGA-RGD is a suitable substitute for ^{18}F -galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process[J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(6):777–784.
 - [27] NOTNI J, POHLE K, WESTER H J. Be spoilt for choice with radiolabelled RGD peptides: preclinical evaluation of ^{68}Ga -TRAP(RGD)3[J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(1):33–41.
 - [28] YANG J, HU C A, MIAO Y. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled RGD-conjugated alpha-melanocyte stimulating hormone hybrid peptides with reduced renal uptake[J]. *Amino Acids*, 2016, 47(4):813–823.
 - [29] XU J, YANG J, MIAO Y. Dual receptor-targeting Tc-99m-labeled Arg-Gly-Asp- conjugated alpha-melanocyte stimulating hormone hybrid peptides for human melanoma imaging[J]. *Nucl Med Biol*, 2015, 42(4):369–374.
 - [30] CASTET F, GARCIA-MULERO S, SANZ-PAMPLONA R, et al. Uveal melanoma, angiogenesis and immunotherapy, is there any hope?[J]. *Cancers*, 2019, 11(6):834.
 - [31] FOY M, ANÉZO O, SAULE S, et al. PRL-3/PTP4A3 phosphatase regulates integrin $\beta 1$ in adhesion structures during migration of human ocular melanoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 353(2):88–99.
 - [32] LI Y, LI F, PAN H, et al. Targeted OUM1/PTPRZ1 silencing and synergetic CDT/enhanced chemical therapy toward uveal melanoma based on a dual-modal imaging-guided manganese metal-organic framework nanoparticles [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):472.
 - [33] PAN X, YI M, LIU C, et al. Cilengitide, an $\alpha_5\beta_3$ -integrin inhibitor, enhances the efficacy of anti-programmed cell death-1 therapy in a murine melanoma model[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2):4557–4572.
 - [34] LIU M, JIANG X, FU C, et al. Molecular design and anti-melanoma activity of a novel bullfrog antibacterial peptide RGD-chimera[J]. *Oncol Lett*, 2020, 21(2):115.
 - [35] JUDMANN B, BRAUN D, WÄNGLER B, et al. Current state of radiolabeled heterobivalent peptidic ligands in tumor imaging and therapy[J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(8):173.
 - [36] VASAN N, BASELGA J, HYMAN DM. A view on drug resistance in cancer[J]. *Nature*, 2019, 575(7782):299–309.
 - [37] ZOU Y, WEI Y, SUN Y, et al. Cyclic RGD-functionalized and disulfide-crosslinked iodine-rich polymersomes as a robust and smart theranostic agent for targeted CT imaging and chemotherapy of tumor[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26):8061–8072.
 - [38] LI D, SU T, MA L, et al. Dual-acidity-labile polysaccharide-di-drugs conjugate for targeted cancer chemotherapy [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 199:112367.
 - [39] THOMAS J, SUN J, MONTCLARE J K. Constructing nucleic acid delivering lipoproteopexes from coiled-coil supercharged protein and cationic liposomes[J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2720:191–207.
 - [40] MOHAMMED-SAEID W, CHITANDA J, AL-DULAYMI M, et al. Design and evaluation of RGD-modified gemini surfactant-based lipoplexes for targeted gene therapy in melanoma model[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(9):1886–1896.
 - [41] KHABAZIAN E, VAKHSHITEH F, NOROUZI P, et al. Cationic liposome decorated with cyclic RGD peptide for targeted delivery of anti-STAT3 siRNA to melanoma cancer cells[J]. *J Drug Target*, 2022, 30(5):522–533.