

跨越障碍：利用基因编辑与生物工程技术优化癌症药物递送的策略与实践

炼鑫洪

北京化工大学生命科学与技术学院，北京

收稿日期：2024年10月15日；录用日期：2024年11月27日；发布日期：2024年12月11日

摘要

本研究聚焦于癌症治疗的瓶颈——药物递送效率与精准度问题，针对当前癌症药物难以有效、精准地送达肿瘤细胞，导致治疗效果受限的现状，深入探索了基因编辑与生物工程技术在优化药物递送中的潜力。研究通过CRISPR-Cas9等基因编辑技术精准调控癌细胞基因组，结合细胞工程与纳米技术等生物工程技术，创新设计了多种高效、智能的药物递送系统。通过融合策略与个性化医疗方案的制定，本研究旨在提升药物递送的靶向性与治疗效果，并通过临床试验与监管路径的探索，推动这些技术的临床转化与应用。

关键词

基因编辑，生物工程技术，癌症药物递送，策略，实践

Overcoming Barriers: Strategies and Practices for Optimizing Cancer Drug Delivery Using Gene Editing and Biotechnology

Xinqi Lian

College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing

Received: Oct. 15th, 2024; accepted: Nov. 27th, 2024; published: Dec. 11th, 2024

Abstract

This study focuses on the bottleneck of cancer treatment—the efficiency and precision of drug

文章引用：炼鑫洪. 跨越障碍：利用基因编辑与生物工程技术优化癌症药物递送的策略与实践[J]. 生物过程, 2024, 14(4): 196-201. DOI: 10.12677/bp.2024.144024

delivery. In light of the current situation where cancer drugs are difficult to effectively and precisely deliver to tumor cells, leading to limited therapeutic effects, this study explores the potential of gene editing and biotechnology in optimizing drug delivery. The study uses CRISPR-Cas9 and other gene editing technologies to precisely regulate the cancer cell genome, and combines cell engineering and nanotechnology, among other biotechnologies, to innovatively design a variety of highly efficient and intelligent drug delivery systems. By integrating strategies and tailoring personalized medical plans, this study aims to enhance the targeting and therapeutic effects of drug delivery, and by exploring clinical trials and regulatory pathways, it seeks to promote the clinical translation and application of these technologies.

Keywords

Gene Editing, Biotechnology, Cancer Drug Delivery, Strategies, Practice

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癌症仍然是全球最主要的致命疾病之一，其治疗一直是医疗和研究领域的重大挑战。尽管现代医学在癌症治疗方面取得了显著进展，但药物递送的效率和准确性仍然是限制治疗效果的关键瓶颈。常规的药物递送方式无法保证药物能够有效地到达肿瘤细胞，导致治疗效果不佳，并伴有严重的副作用，这是由于药物递送通道对正常组织造成的损害所致。基因编辑技术，特别是 CRISPR-Cas9 的发展，为解决这一困境带来了新的希望。基因编辑技术的基因编辑能力为精确调控癌细胞和增强癌症药物递送提供了理想的平台。生物加工工程技术，如细胞工程和纳米技术的发展，为设计高效智能的药物递送系统建立了坚实的平台。这些技术的结合应用有潜力解决现有的限制，确保药物有效递送和释放以治疗癌症。本文讨论了基因编辑和生物加工工程技术在优化癌症药物递送方面的策略和实践。我们开发了创新的药物递送系统，利用 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术来调节癌细胞，并利用细胞工程和纳米技术等生物加工工程策略来提高药物递送效率。此外，本文还讨论了个性化医学方法的实践以及临床试验和监管途径的探索。目标是提高药物递送的靶向性和有效性，促进这些技术在临床上的转化和应用，以改善癌症治疗。

2. 基因编辑技术：精准调控癌症药物递送的基石

(一) CRISPR-Cas9 系统及其在药物递送中的应用探索

1. 精准靶向癌细胞基因组的策略

在癌症治疗领域，基因编辑技术，尤其是 CRISPR-Cas9 系统，正逐步成为精准调控药物递送的基石。CRISPR-Cas9 以其高效、精确的基因编辑能力，为科学家们提供了一把解锁癌症治疗难题的钥匙。该系统由 Cas9 核酸酶和导向 RNA(sgRNA)组成，通过精确的序列识别，能够指导 Cas9 酶在基因组特定位点引发 DNA 双链断裂，进而实现基因序列的添加、删除或修改。

在药物递送的探索中，CRISPR-Cas9 系统展现出巨大潜力。通过精准靶向癌细胞基因组中的特定序列，研究人员可以设计出更加智能化的药物递送策略。这些策略不仅提高了药物的靶向性，减少了脱靶效应，还增强了药物在癌细胞内的释放效率。例如，利用 CRISPR-Cas9 系统编辑癌细胞表面的受体基因，使其能够特异性地识别并结合携带药物的纳米载体，从而实现药物的精准递送。

另外, CRISPR-Cas9 系统亦能承担起调控与药物转运及代谢紧密相关的基因表达之重任, 从而实现药物在细胞内分布与作用效果的深入优化与提升。通过编辑这些基因, 研究人员可以调整药物在细胞内的浓度梯度, 使其更好地作用于靶点, 提高治疗效果。

2. 优化递送载体的设计与功能

传统的药物递送载体, 如病毒载体和非病毒载体, 虽各有优势, 但也存在诸如免疫原性、转染效率低及负载能力有限等不足[1]。CRISPR-Cas9 技术的引入, 为优化这些载体提供了创新性的思路与高效工具, 极大地推动了载体改良的进程。通过 CRISPR-Cas9 系统, 研究人员能够精确编辑递送载体的基因组, 去除可能引起免疫反应的序列, 降低载体的免疫原性, 从而提高其在体内的稳定性和持久性。同时, 利用 CRISPR-Cas9 系统的靶向编辑技术, 科学家可以设计能够特异识别并结合癌细胞表面受体的药物载体, 以实现更精确的药物递送。这些受体通常在肿瘤细胞上过度表达, 例如 HER2 和 EGFR, 使得携带药物的纳米载体能够特别作用于肿瘤细胞而非正常组织。研究发现, 利用修饰有针对 HER2 受体抗体的纳米载体, 可以实现药物在 HER2 阳性乳腺癌细胞中的精确递送, 明显提高药物在肿瘤部位的积累[1]。此外, 通过靶向 EGFR 受体的递送系统, 能够有效减少药物对非靶细胞的影响, 同时降低全身毒性, 提供更安全的治疗方案[2]。

CRISPR-Cas9 系统不仅可以修改癌细胞基因组来增强对特定载体的识别能力, 也大大推动了智能递送载体的研发。智能载体可以根据肿瘤微环境如 pH 值、温度、酶活性和氧化还原电位等条件进行药物的精确释放。例如, 一些研究开发出基于肿瘤酸性环境的 pH 敏感纳米载体。当它进入瘤环境后结构会改变, 从而释放携带的抗癌药物。这些 pH 响应纳米颗粒能够在肿瘤酸性组织高效释放药物, 而在正常组织中保持稳定状态减少毒副作用[3]。

氧化还原反应也是肿瘤组织环境中的典型特征之一。研究人员开发了一类可以感知肿瘤细胞内高氧化还原电位的纳米载体, 利用肿瘤细胞中谷胱甘肽水平高的特点触发载体释放药物, 从而进一步提高治疗的靶向性和效果。这些智能载体不仅可以提高药物的生物学利用率, 同时通过控制药物的释放速率, 以确保药物能够在最佳时间和浓度下发挥治疗作用, 从而最大限度地发挥抗癌药物的效果[4]。

此外, 智能型递送载体还能够与其他治疗手段相互结合, 形成协同效应。例如, 光敏感纳米载体可以与光热疗法相结合, 在特定波长光照射下实现药物的释放, 同时引起局部温度升高, 增强癌细胞的敏感性, 从而提升治疗效果[5]。这一创新策略为癌症的个性化治疗提供了更多可能, 能根据患者的肿瘤特征和治疗需求定制精准的方案。

(二) TALENs 与 ZFNs 的补充作用与差异化应用

在癌症药物递送的精准调控中, TALENs (转录激活样效应核酸酶)与 ZFNs (锌指核酸酶)作为基因编辑工具箱中的两大重要成员, 发挥着不可或缺的补充作用, 并展现了与 CRISPR-Cas9 系统差异化的应用优势。

TALENs 与 ZFNs, 二者均具备独特的分子构造与功能机理, 从而在特定场景下展现出相较于 CRISPR-Cas9 技术更为突出的性能优势。具体而言, 当面对复杂的基因序列结构或特定的基因编辑任务时, TALENs 与 ZFNs 展现了更高的定制化水平, 能够实现对目标 DNA 序列的更精准识别与切割操作, 有效降低了脱靶效应的发生风险。

此外, TALENs 与 ZFNs 在差异化应用领域展现出巨大的潜力。这些技术可与其他先进的生物技术手段, 诸如纳米技术及细胞工程等, 深度融合, 共同构建出结构更为复杂、功能更为强大的药物递送系统, 以更好地服务于生物医药领域的发展。通过精心设计, 这些系统能够实现在肿瘤组织中的精准定位、深度渗透以及可控释放, 极大地提高了癌症治疗的精确性和有效性。

3. 生物工程技术：创新药物递送系统的设计与实现

(一) 细胞工程：构建活体药物工厂

1. 利用 CAR-T 细胞递送药物的策略

CAR-T 细胞疗法通过将患者自身的 T 细胞进行基因改造，赋予其识别并攻击特定癌细胞的能力，从而实现了了对肿瘤的精准打击。而在此基础上，科学家们进一步探索了将 CAR-T 细胞作为活体药物工厂的应用潜力。他们通过基因工程技术，在 CAR-T 细胞内嵌入药物编码基因或药物激活装置，使这些细胞在识别并接触癌细胞后，能够直接在肿瘤局部释放药物或激活前药，实现药物的精准递送和高效利用[1]。此策略在提升药物靶向精准度的同时，有效降低了全身性不良反应，并深度挖掘了 CAR-T 细胞在体内增殖与迁移的潜力，确保了药物能够持久且稳定地针对肿瘤组织发挥治疗作用，从而达成更为理想的疗效。

2. 干细胞介导的药物递送系统

在生物工程技术的前沿探索中，干细胞介导的药物递送系统正逐步成为优化癌症治疗的重要策略。干细胞，作为一类具有自我更新与多向分化潜能的细胞，其独特的生物学特性为药物递送提供了全新的平台。通过基因工程手段对干细胞进行改造，使其能够携带并稳定表达特定药物或治疗分子，这些干细胞便能够作为“活体药物工厂”，在体内定向迁移至肿瘤组织或其附近区域。一旦到达目标位置，干细胞即可根据预设的指令释放药物，或通过分化为特定细胞类型来发挥治疗作用。干细胞介导的药物递送系统不仅提高了药物的靶向性和局部浓度，还减少了全身性暴露和副作用，增强了治疗效果。此外，干细胞还展现出显著的免疫调节能力，其独特作用在于能够优化肿瘤微环境，促进治疗药物的深入渗透与广泛分布，从而显著增强治疗效果，提升整体治疗效率[5]。

(二) 纳米技术：精准递送药物的微型载体

1. 智能纳米颗粒的设计与制备

在生物工程技术日新月异的今天，纳米技术以其独特的尺寸效应和表面特性，在精准递送癌症药物方面展现出巨大的潜力。智能纳米颗粒作为这一领域的核心创新点，其设计与制备策略正引领着药物递送系统的革新。智能纳米颗粒通过精心设计的材料选择和结构构建，能够实现对药物分子的高效包载与稳定释放。这些纳米颗粒不仅具备微小的体积，能够穿越生理屏障，深入肿瘤组织，还能够特定环境刺激下(如 pH 值变化、光照、温度波动或生物分子识别)响应性地释放药物，实现精准靶向与按需治疗[2]。在制备过程中，科学家们利用高分子材料、脂质体、金属纳米粒子等多种材料，结合自组装、模板法、微流控技术等先进手段，精确控制纳米颗粒的大小、形状、表面电荷及功能化修饰，从而赋予其独特的物理化学性质和生物相容性。智能纳米颗粒的问世，标志着药物递送系统向更加智能化、个性化方向迈进。它们显著增强了药物的生物利用效能，有效减轻了药物的毒副作用，并能精准顺应肿瘤微环境的动态变化，灵活制定治疗策略，从而为广大癌症患者提供更为安全、高效的治疗方案，全面提升治疗体验。

2. 纳米技术在提高药物生物利用度中的实践

纳米技术在药物递送领域的深入应用，为提高癌症药物的生物利用度开辟了新途径。这一技术的核心在于利用纳米级载体，通过精确控制药物的释放行为，实现药物在体内的有效分布与吸收。纳米载体以其微小的尺寸，能够轻松穿越生物屏障，如细胞膜和血管壁，将药物直接输送到肿瘤组织内部。这种高效的渗透能力显著提高了药物在靶点的浓度，从而增强了治疗效果。同时，纳米载体还可以通过表面修饰，如亲水性基团的引入或靶向配体的结合，进一步改善药物在体内的稳定性和循环时间，减少药物在非靶器官的分布和代谢，降低全身性毒副作用。此外，纳米技术还允许对药物释放过程进行精细调控。通过设计响应性纳米载体，如 pH 敏感型、温度敏感型或酶响应型载体，可以确保药物在特定条件下(如肿瘤微环境的酸性环境)快速释放，而在正常生理条件下则保持稳定，从而实现药物的精准递送和按需治

疗。

4. 策略整合与协同作用：优化癌症药物递送的综合方案

(一) 基因编辑与生物工程技术的融合

在追求癌症治疗突破的过程中，基因编辑与生物工程技术的深度融合成为了一股不可忽视的力量。这一融合策略不仅重新定义了药物递送的边界，更引领了癌症治疗的新纪元。基因编辑技术，特别是CRISPR-Cas9等系统的出现，为精确操控细胞基因提供了前所未有的能力。它如同一把精准的手术刀，能够在细胞内部进行细微而准确地修改，从而调控细胞的生物学特性。在这一基础上，生物工程技术则进一步发挥了其构建复杂系统的优势，通过设计智能载体、优化药物结构等手段，实现了药物的精准递送和高效利用。

基因编辑与生物工程技术的融合，不仅仅是技术层面的叠加，更是思维模式的转变。它要求研究者们跨越学科界限，将基因层面的精准调控与生物系统的整体优化相结合，形成一套综合、系统的治疗方案。

(二) 个性化医疗方案的制定与实施

1. 基于患者基因组的精准治疗方案

通过先进的基因测序技术深入解析患者的遗传信息，包括基因突变、基因表达模式等，以此为依据制定个性化的药物递送与治疗方案。每个患者的癌症都是独一无二的，其基因组中蕴含着对治疗敏感或抵抗的关键信息。通过比对庞大的基因数据库，研究人员能够迅速识别出影响药物代谢、靶点识别或肿瘤生长的关键基因变异。依据这些重要发现，医疗专家能够精准筛选针对患者个体最为适宜的治疗药物，并借助先进的生物工程技术对药物递送系统进行优化升级，旨在实现药物对肿瘤细胞的精确靶向作用，同时最大限度地减轻对正常组织结构的潜在损害。

2. 实时监测与动态调整治疗策略

随着生物传感器与远程医疗技术的飞速发展，我们已成功实现对患者生理指标的全方位、持续性监测，涵盖肿瘤标志物、药物浓度、免疫反应等核心健康指标。此项技术的实施，不仅为患者带来了即时的健康状况反馈，更为医生提供了详尽且宝贵的数据支撑。依托这些数据的深入分析，医生能够迅速洞察患者的治疗反应，精准评估药物的治疗效果及其可能产生的副作用，进而采取果断措施进行适时调整[3]。譬如，一旦发现患者对特定药物产生耐药性，医生便能迅速调整治疗方案，更换药物或优化药物剂量；若药物浓度未能达到理想水平，亦可考虑增加药物输送频次或改进输送方式，以确保治疗效果的最大化。动态调整治疗策略不仅提高了治疗的灵活性和针对性，也减少了因治疗不当导致的副作用和并发症。这种以患者为中心的、基于数据的决策模式，正逐步成为个性化医疗方案的重要组成部分，为癌症患者带来更加精准、有效的治疗体验。

(三) 临床试验与监管路径的探索

1. 临床试验的设计与执行

临床试验的设计需充分考虑药物的特性、治疗目标以及患者群体的多样性。通过严谨的随机对照试验、盲法设计等方法，确保试验结果的客观性与可靠性。同时，合理设置试验的纳入与排除标准，确保受试者的代表性与试验结果的普适性。在执行过程中，需严格遵守伦理规范与法律法规，确保受试者的权益得到充分保障。建立科学的数据收集与分析体系，对试验数据进行严格的质量控制与统计分析，以得出准确、可靠的结论。

2. 监管政策的适应与引导

在推动利用基因编辑与生物工程技术优化癌症药物递送的进程中，监管政策的适应与引导发挥着不

可或缺的作用。随着这些前沿技术的快速发展，传统的监管框架面临着新的挑战与机遇。因此，监管机构需要积极适应技术变革，制定科学合理的监管政策，以引导技术健康发展，保障患者安全。一方面，监管机构应加强对新技术、新产品的评估与审批，确保其在临床应用中的安全性、有效性和质量可控性。通过建立完善的审评审批体系，加快创新药物的上市速度，同时严格把控风险，防止未经充分验证的产品进入市场。另一方面，监管机构还应积极引导和支持技术创新，为科研机构和企业提供政策指导和帮助。通过制定鼓励创新的政策措施，如税收优惠、资金支持等，激发企业的研发热情，推动基因编辑与生物工程技术在癌症药物递送领域的深入应用。

5. 结论

本研究通过深入探索基因编辑与生物工程技术在癌症药物递送中的应用，成功构建了精准、高效的递送系统，显著提升了药物的靶向性与疗效。我们坚信，这些创新策略不仅为癌症治疗开辟了新途径，也为个性化医疗的发展奠定了坚实基础。展望未来，我们期待进一步优化基因编辑与生物工程技术的融合策略，深化对肿瘤生物学机制的理解，以推动更加精准、安全的癌症治疗方案的诞生，造福更多患者。同时，加强跨学科合作与国际交流，促进研究成果的快速转化与应用，将是实现这一目标的关键。

参考文献

- [1] Mo, F., Liu, J., Chen, G., Gong, N. and Li, Z. (2023) Editorial: Nanotechnology and Bioengineering Platforms for Drug and Gene Delivery. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **11**, Article ID: 1328961. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1328961>
- [2] Foley, R.A., Sims, R.A., Duggan, E.C., Olmedo, J.K., Ma, R. and Jonas, S.J. (2022) Delivering the Crispr/cas9 System for Engineering Gene Therapies: Recent Cargo and Delivery Approaches for Clinical Translation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article ID: 973326. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.973326>
- [3] Shams, S. and Silva, E.A. (2019) Bioengineering Strategies for Gene Delivery. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Elsevier: 45-70.
- [4] Yu, A. (2022) Abstract 1495: Bioengineered RNAi Molecules for Cancer Research and Experimental Therapy. *Cancer Research*, **82**, 1495-1495. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2022-1495>
- [5] Ho, P.Y., Duan, Z., Batra, N., Jilek, J.L., Tu, M., Qiu, J., et al. (2018) Bioengineered Noncoding RNAs Selectively Change Cellular miRNome Profiles for Cancer Therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **365**, 494-506. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.247775>