
为癌症疫苗装配“纳米战车”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13698.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

为癌症疫苗装配“纳米战车”。如果不幸罹患癌症，人们不必化疗、放疗或者手术切除，直接打上几针个性化治疗癌症疫苗，肿瘤君就滚蛋了。

仅仅看到这段文字，你是不是就很开心。事实上，在科学家们的努力下，如此玄幻的场景正一天天走近现实。

近日，国家纳米科学中心研究员聂广军课题组和赵潇课题组合作，在个性化纳米肿瘤疫苗设计方面取得新进展。研究人员建立了一种即插即用型细菌外膜囊泡肿瘤疫苗平台，可快速展示肿瘤抗原并实现高效递送和免疫刺激。这更符合肿瘤抗原的临床需求，将推动个体化肿瘤疫苗的发展。相关成果近日在《自然—通讯》上发表。

个体化肿瘤治疗成热点

随着科学技术的迅猛发展，肿瘤治疗模式也在发生巨大转变。传统的化疗放疗中，几乎所有患者基于同一治疗模式，在杀死肿瘤细胞的同时，也对机体正常细胞造成巨大伤害。

随着靶向治疗和免疫治疗技术的突破，肿瘤精准治疗的观念逐渐深入人心。目前，以肿瘤独特的病理或代谢特征为靶点的分子靶向治疗，和以过继性细胞治疗、免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗在肿瘤临床应用中获得巨大成功，可以针对敏感患者群体实施一种治疗模式。虽然根据患者的病理或分子特性进行区分，让患者获得了极大的收益，但仍然存在客观反映率低、有潜在的严重副作用等问题，说明治疗仍不够精准。

恶性肿瘤是由于基因突变累积导致的细胞恶变，而每一位肿瘤患者的基因突变谱都是独一无二的，世界上没有完全相同的两片叶子，同样也没有完全相同的两个肿瘤。聂广军告诉《中国科学报》，因此，为每个患者制定个体化的治疗模式，是肿瘤治疗的未来发展方向。

随着生物信息学和肿瘤学，特别是免疫学领域的技术进步，人们发现这些突变基因导致肿瘤细胞中存在大量异于正常细胞的多肽序列，其中一些具备潜在激活免疫系统的能力，被称为肿瘤抗原。

利用肿瘤抗原刺激机体的免疫系统，产生肿瘤细胞特异性的免疫反应，进而杀死肿瘤细胞，这种治疗模式称为治疗性肿瘤疫苗。

2017年，来自美国Dana-Farber癌症中心和德国美因茨大学的两个研究团队在《自然》发表背靠背

文章，宣告在肿瘤疫苗领域取得重大突破。两个项目组通过生物信息学手段，预测可能的肿瘤抗原后，分别开发出了以多肽片段和mRNA为基础的肿瘤疫苗，在晚期黑色素瘤患者治疗中取得了令人振奋的效果。

此后，这个领域每年都有重要进展和高水平文章发表，这个方向将来肯定会有大的突破。赵潇对《中国科学报》说，即使同一种癌症，患者的新生抗原组织也不同，疫苗疗法是真正需要个体化施治的领域。如果能够针对每位患者的突变基因开发出特异性的治疗手段，将成为真正的个体化肿瘤治疗。

目前全球正在开展的肿瘤疫苗临床试验多达200多项。这种以每一位患者独特的突变基因谱为靶点的治疗性肿瘤疫苗，已成为个体化肿瘤治疗领域中的研究热点。如何发展和优化治疗性治疗肿瘤疫苗的通用平台技术，成为相关领域的亟待解决的重要瓶颈问题。

构建即插即用型平台

在实际应用中，单独使用肿瘤抗原作为疫苗时，其免疫原性（引起免疫应答的性能）较低，不足以激活有效的抗肿瘤免疫反应。

一个高效的肿瘤疫苗，往往需要免疫佐剂和纳米递送载体来增强肿瘤抗原的免疫原性。赵潇说，免疫佐剂的功能是刺激天然免疫系统，进而辅助增强针对肿瘤抗原的特异性免疫。而纳米载体的递送利用免疫细胞对纳米尺度颗粒物的天然摄取习性，提高和协调免疫系统对肿瘤抗原的摄取、处理和递呈能力。

目前，肿瘤疫苗载体的发展趋势是将纳米载体和免疫佐剂融为一体，从而减少额外成分和混合步骤的加入，进一步提高免疫激化效能。

基于载体佐剂一体化的理念，团队选择了一种来源于细菌的天然纳米载体——细菌外膜囊泡（OMV），并对其进行人工改造，从而构建出一种基于OMV的即插即用型个体化肿瘤疫苗平台技术。

有别于传统的以化学合成为驱动的纳米疫苗载体构建，我们从机体识别细菌并产生免疫的自然现象获取灵感，利用基因工程等生物技术，将细菌分泌的天然纳米颗粒OMV开发为肿瘤疫苗载体。该论文共同作者之一、国家纳米科学中心副研究员赵瑞芳告诉《中国科学报》。

作为一种细菌分泌的天然纳米颗粒，OMV选择性的富含细菌来源物质，能够有效激活天然免疫信号通路，其本身就具有佐剂效应。OMV的尺寸颗粒效应和外源身份使其能够快速地被免疫细胞识别摄取，有效的将抗原呈递和免疫激化协同。而且，通过细菌发酵等技术手段，能够轻松地大批量获取OMV，解决了化学合成疫苗载体（合成脂质体、聚合物）合成组装复杂，生产过程长等问题。

这些优点说明，OMV是一种极具应用潜力的个体化肿瘤疫苗纳米载体。目前，关于OMV作为疫苗载体应用的研究主要集中于病原微生物的预防性疫苗，我们团队的研究首次将其应用于治疗性肿瘤疫苗。赵潇说，作为疫苗载体，OMV可依赖其尺寸优势实现淋巴结的高效引流，还具备免疫佐剂功能激活多种天然免疫通路，最终在多种临床前肿瘤模型中，展示出强烈的抗肿瘤免疫反应。这相当于为疫苗装配了精准‘打击’肿瘤细胞的‘战车’。

进入单病人时代

为把肿瘤抗原快速便捷地负载到疫苗载体上，研究人员采用一种分子胶水技术来改造OMV。他们通过基因工程技术，将多肽分子胶水的一端融合表达在OMV表面，另一端作为标签与肿瘤抗原连接在一起，两者混合后即可发生快速的共价连接，从而实现肿瘤抗原在OMV上的快速灵活展示。

我们在实验中也验证了这种展示的效率 and 展示后免疫激化的效果。赵潇说，这其中主要有两个创新点，一是这种生物理念的肿瘤疫苗载体构建方式。二是‘即插即用’式的肿瘤抗原展示方式，这大大缩短了整个过程。

研究人员介绍说，未来患者可以通过基因测序、通过生物信息技术手段找到患者自己的肿瘤抗原，然后针对这些抗原的特性，利用该载体快速生产出负载抗原的疫苗，满足每位患者特殊的需求。

它的效果可能比那种广谱的治疗，甚至之前那种靶向治疗（针对一批患者的靶向治疗）都好，这才是真正意义上的个体化精准治疗。赵潇说。

下一步，该团队还将进行激活免疫通路的机制解析，进一步提升这种免疫刺激的效果和稳定性，同时进行稳定化生产的工艺开发。

这种‘即插即用’型OMV纳米肿瘤疫苗平台，更符合复杂多变的肿瘤抗原的临床需求，将极大推动个体化肿瘤疫苗的发展。聂广军说，未来，这种全新的肿瘤抗原负载模式，将有望实现针对不同患者的特异性肿瘤抗原谱，合理选择和搭配疫苗靶点，按需生产出每个患者的个体化疫苗，推动肿瘤疫苗进入‘单病人’时代。（来源：中国科学报张双虎）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22308-8>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：赵瑞芳等 来源：《自然—通讯》

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发