
江南大学首次发现高效介导免疫应答的手性纳米免疫佐剂

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17214.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！

江南大学首次发现高效介导免疫应答的手性纳米免疫佐剂。
手性纳米免疫佐剂高效介导细胞免疫应答和体液免疫应答，为疫苗研发提供全新理念。

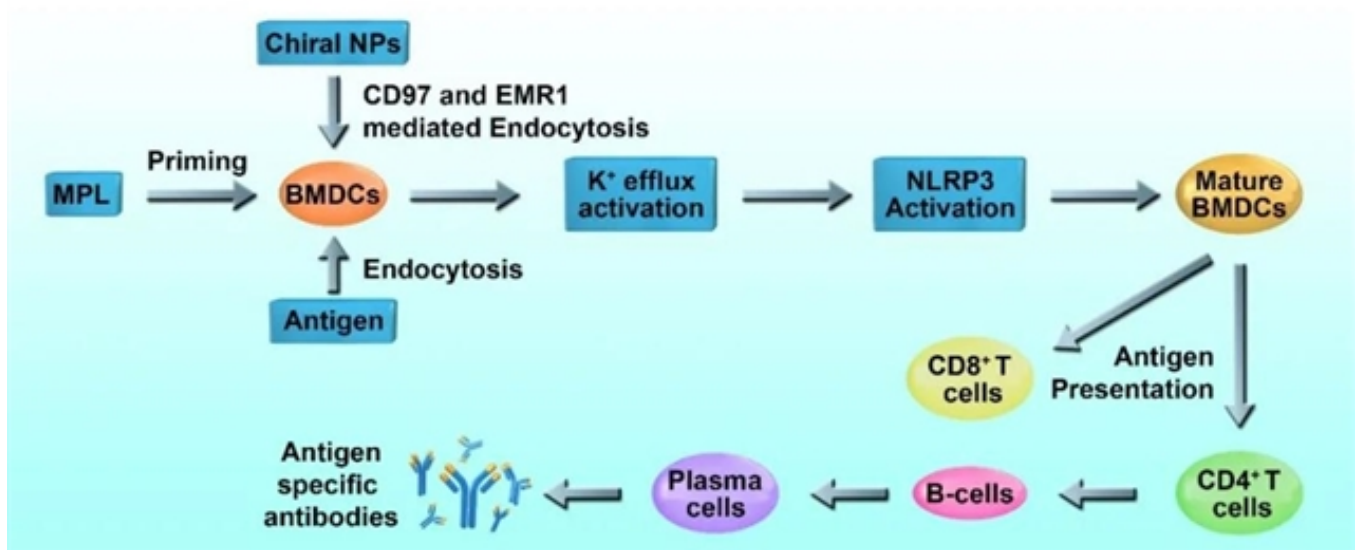
2022年1月19日，江南大学胥传来教授研究团队在Nature期刊发表题为Enantiomer-dependent immunological response to chiral nanoparticles的研究论文。研究成果揭示了独特手性纳米材料作为免疫佐剂能均衡地介导体液免疫应答和细胞免疫应答，不但为保护性疫苗研发提供了理论支撑，而且为治疗性疫苗的研发指明了方向。

胥传来教授为该论文的通讯作者，美国密歇根大学Nicholas A. Kotov教授以及江南大学食品科学与技术国家重点实验室匡华教授为共同通讯作者。江南大学食品学院青年教师徐丽广教授和2018级博士生王秀秀为该文章的共同第一作者。

手性是指物体与其镜像无法重合的现象，存在于从微观到宏观上的各个尺度。手性对生命起源和生命体系具有重要意义，众所周知，生命选择左手性-氨基酸、右手性的糖等小分子来构筑蛋白质、核酸等生物大分子。在该工作中，研究团队研制了不对称因子达0.44的强手性纳米材料，将其作为免疫佐剂，有效致敏免疫细胞，使得肿瘤坏死因子- α 、 γ -干扰素、白介素-12等细胞因子的表达量提升了1~2倍。研究人员通过H9N2流感病毒感染的小鼠模型，验证了左手性免疫佐剂有效促进细胞免疫应答和体液免疫应答，维护了机体的健康和内环境稳定。左手性免疫佐剂产生抗体的滴度是传统商业化铝佐剂的800余倍，是右手性纳米佐剂的1580余倍。

铝佐剂自1926年以来，一直用于人类疫苗的研制。长期以来临床上使用的大多数佐剂被国外制药公司，如葛兰素史克和赛诺菲等控制。铝佐剂与人体免疫系统之间的作用机制尚未完全清楚；我国疫苗中所使用的铝佐剂依赖进口。然而，铝佐剂只能激活体液免疫，无法有效激活细胞免疫应答，抗病毒感染的效果非常有限。而且，铝佐剂成分的疫苗冻融后导致疫苗活性大幅下降，所以对生产、储存以及运输都有极高的要求。此外，铝佐剂潜在的神经毒性可能诱导产生儿童自闭症、皮肤淋巴组织增生症等相关不良反应已被广泛报道。因此，发展新型自主知识产权的免疫佐剂，对于新型、安全、高效疫苗的研发意义重大。

该研究表明，手性佐剂与抗原呈递细胞表面的G蛋白偶联受体家族CD97、EMR1等分子特异性结合，激活炎症小体通路，促进了抗原的有效递呈。强手性免疫佐剂促进淋巴细胞活化、增殖和分化，产生IL-2、IL-4、IL-12、IFN等细胞因子，同时诱导细胞免疫应答和体液免疫应答，从而更好地预防感染，并带来持久的疫苗保护效果。



手性纳米佐剂激活免疫应答的机理图

通过手性调控机体免疫应答为未来新型疫苗佐剂研发找到了根本性突破口，该研究的通讯作者胥传来教授说：过去疫苗的研发主要强调候选抗原或抗原基因的研究，我们的研究从免疫佐剂的手性设计着手，在某种程度上来说，颠覆了传统的观念，实现了从0到1的源头创新。

胥传来教授表示：全球对于保护性疫苗的研发已有较多经验，而对于治疗性疫苗，尤其是抗肿瘤疫苗的研发一直未有满意效果。我们提出的手性免疫佐剂不但诱导体液免疫应答，产生高滴度的抗体，而且能均衡地诱导细胞免疫应答，这将为慢性感染、肿瘤等疾病的免疫治疗提供了全新的思路。

在实验过程中为了去除手性分子的影响，我们采用非手性的巯基化试剂去除了颗粒表面的手性配体。同时，采用人源树突细胞对实验结果进行了验证，人源树突细胞表面主要表达CD97分子，左手性纳米佐剂与CD97的亲合力是右手性材料的14倍，其进入细胞的速率是右手性佐剂的2倍。左手性纳米材料进入树突细胞，产生多种细胞因子，进而促进其对抗原的摄取和呈递，同时诱导体液免疫和细胞免疫应答，显示了手性纳米材料作为免疫佐剂的巨大潜力。论文第一作者徐丽广表示。

研究团队表示，该项研究的亮点有以下三个方面：

- 偏振光合成强手性纳米佐剂：在强手性纳米材料合成方面，研究人员筛选了系列手性配体，纳米颗粒制备过程中引入偏振光，并与不同波长偏振光优化组合，诱导高指数晶面上形成对称性破缺，最终获得了表面形貌均一，各向异性因子高达0.44的强手性纳米佐剂，实现了镜像强手性纳米佐剂的精准合成。
- 发现了手性纳米佐剂进入免疫细胞机制：通过冷冻电镜、光谱和蛋白分析，研究团队发现并证实主要由CD97和EMR1两种七次跨膜蛋白介导了手性纳米佐剂进入细胞的机制。

- 发现了手性纳米佐剂介导免疫应答的机制：研究团队发现了免疫细胞的活化与手性纳米佐剂的手性强弱呈现相关性。手性纳米材料通过激活炎症小体NLRP3途径，调控细胞因子的表达模式，介导了细胞免疫应答和体液免疫应答。

这项工作得到了美国密歇根大学Nicholas A. Kotov教授、巴西纳米技术国家实验室的Felippe M. Colombari教授、巴西圣保罗大学的Andre F. de Moura教授在动力学模拟与计算等方面的大力帮助。该研究得到了国家自然科学基金委（21925402, 32071400, 21977038, 92156003）、江苏省前沿基础（BK20212014）等项目的资助。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04243-2>

作者：胥传来等 来源：《自然》

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