
口服抗癌疫苗？正在走向现实

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18293.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！

口服抗癌疫苗？正在走向现实。



基于细菌机器人的口服疫苗体系的工作原理及其抗肿瘤免疫效果评估。（受访者提供）

你可能还记得，孩提时被要求吃糖丸作为预防脊髓灰质炎的疫苗。这种甜蜜的体验是人类历史上最成功的疫苗接种策略之一。我们从未停止畅想，通过口服接种疫苗的方式赶走万恶的肿瘤君。

得益于免疫学、基因工程、生物信息学等领域技术的高速发展，人们已经可以快速地获得肿瘤细胞内的抗原信息，肿瘤疫苗也找到了实现路径。

近日，国家纳米科学中心聂广军团队和赵潇团队合作，在《自然—生物医学工程》期刊发表论文，利用基因工程将细菌改造为一种可在体工作的细菌机器人，并通过口服糖丸的方式控制这些细菌机器人在肠道内分泌带有肿瘤抗原的外膜囊泡（outer membrane vesicle, OMV）用作肿瘤疫苗，刺激机体内的抗肿瘤免疫反应对抗各种肿瘤。

探寻理想的口服肿瘤疫苗

在对精准治疗越来越强烈的时代呼声中，肿瘤疫苗研究于2017年获得重要进展。作为个性化肿瘤免疫疗法，肿瘤疫苗利用由基因突变产生的肿瘤抗原来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。

目前全球有多款肿瘤疫苗处于临床试验阶段，但多为经肌肉注射或皮下注射产生作用，其中免疫刺激仅限于数量有限的引流淋巴结。由于抗原呈递细胞（APC）在肌肉和皮下组织内的分布有限，因此注射式肿瘤疫苗还需要佐剂来提高免疫原性。

于是，包含人体约70%免疫细胞的肠道成为研究人员新的发力点，他们希望研制出口服式肿瘤疫苗，它们可以更安全、更经济、患者依从性更高。

近年来，脂质体、聚合物纳米颗粒等作为疫苗递送载体得到了快速发展，但主要的应用场景是注射用疫苗载体。理想的口服肿瘤疫苗必须耐受胃肠道环境才能到达肠道，并克服肠上皮屏障，与丰富的肠道固有层免疫细胞相互作用。

在本研究中，聂广军/赵潇团队通过对肠道中最丰富的共生菌之一的大肠杆菌进行基因工程改造，研制出一种基于细菌机器人的口服肿瘤疫苗，可在口服后实现肠道中原位可控产生携带肿瘤抗原的OMV。

作为一种肠道菌群与机体免疫系统相互作用的天然媒介，OMV可以载带肿瘤抗原有效地穿越肠上皮屏障，被固有层中的免疫细胞识别，激活肿瘤抗原特异性免疫反应，从而显著抑制肿瘤生长、限制肿瘤转移，并发挥长期保护作用。

小鼠模型实验获突破

近年来，利用基因工程微生物来递送治疗药物或利用其本身作为治疗剂，受到越来越多关注。

既往的研究已经证明，口服基因工程菌或改良益生菌可以识别肠道中的结肠癌组织，并使治疗剂能够局部输送，从而促进肿瘤消退。这种基因工程细菌可以通过在肠道内原位分泌活性成分来治疗某些疾病，如炎症性肠病和代谢紊乱，此前也已经有一些关于口服OMV预防志贺氏菌病或肠道炎症的报道。

然而，OMV在人体内的功能和代谢的具体机制尚不清楚，关于基因工程菌在肠道原位分泌功能性OMV治疗疾病的报道也很少。

在本次研究中，为了控制细菌机器人在肠道内的行为，研究团队引入了阿拉伯糖（Ara）诱导型启动子来控制肿瘤抗原的表达以及目的OMV的分泌——即只有在阿拉伯糖存在的情况下，才会诱导细菌纳米机器人表达肿瘤抗原，否则表达处于关闭状态，从而避免了抗原持续刺激导致的免疫耐受。

小鼠模型实验显示，口服上述基因工程菌和诱导剂阿拉伯糖后，就能实现在肠道中原位可控地产生携带肿瘤抗原的外膜囊泡。

《自然—生物医学工程》审稿人认为，这是一项具有足够新颖性的概念验证研究，在未来也可尝试在传染病疫苗相关领域进行研究。

OMV潜力巨大

聂广军介绍，肿瘤疫苗通常需要通过佐剂来提高免疫原性，而作为一种细菌分泌的天然纳米颗粒，OMV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，从而实现肿瘤疫苗和佐剂的合二为一，并且OMV作为疫苗载体，除了可以用来展示和递送多肽类抗原，还可以递送信使核糖核酸（mRNA）类抗原，进而开发 mRNA 肿瘤疫苗。

聂广军/赵潇团队2021年4月曾在《自然—通讯》上发表另一项合作成果，在该研究中，他们建立

了一种基于OMV的即插即用型个体化肿瘤疫苗平台技术，可快速展示多肽类肿瘤抗原并实现高效递送和免疫刺激。这是OMV首次应用于注射式治疗性肿瘤疫苗，相当于为疫苗装配了精准打击肿瘤细胞的战车。

这两个团队长期致力于利用纳米技术和生物技术设计和研发不同类型的疫苗载体。

今年3月，他们继续合作在《先进材料》发表论文，首次探索了以OMV作为mRNA疫苗递送载体，即通过基因工程实现在OMV表面修饰RNA结合蛋白，实现mRNA的递送；为了增强递送效率，他们进一步功能化OMV载体，使其能够有效地结合mRNA抗原并将其递送至抗原递呈细胞中高效表达。

结果显示，OMV-mRNA肿瘤疫苗能够显著抑制小鼠黑色素瘤进展，致使37.5%的结直肠癌小鼠模型中的肿瘤完全消退，并可诱导长期免疫记忆，在疫苗接种60天后仍能保护小鼠免受肿瘤攻击。

他们的一系列突破性研究，为基于基因工程微生物的治疗应用开辟了更为广阔的前景。赵潇告诉《中国科学报》，在之后的研究中将继续深入探索基于OMV的肿瘤疫苗，并致力于这些技术的转化和临床应用。（来源：中国科学报张楠）

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41551-022-00886-2>

<https://doi.org/10.1002/adma.202109984>

<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：聂广军等 来源：《自然—生物学工程》

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