
研究发展出新型可编程抗体-DNA嵌合分子系统可智能控制T细胞靶向杀伤肿瘤

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19040.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！

近年来，肿瘤免疫学与合成生物学交叉融合推动了包括嵌合抗原受体T细胞疗法（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T），及双特异性T细胞衔接体（Bispecific T-cell Engager, BiTE）等工程设计的新型生物大分子、细胞与基因治疗手段，在癌症治疗，尤其是血液瘤的治疗中取得了显著疗效。然而，更复杂的实体瘤面临肿瘤异质性、抗原逃逸、脱靶毒性、肿瘤微环境等挑战，需要进一步开发更加模块化、智能化、可调节的新型合成生物学工具与技术，进一步提高肿瘤靶向的特异性和杀伤效能。其中，DNA精确互补配对能力、序列可编程性、结构可设计性及独特的机械特性等，已成为优越的大分子构筑材料。尤其是DNA折叠形成的适配体二级结构，能够提供新型分子识别功能，其形成的纳米结构能够提供复杂、动态的调控能力，为人工调控免疫细胞提供了具有潜力的分子元件和工程化构筑原则。

中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所魏平课题组和湖南大学化学化工学院聂舟课题组等合作开发了一种多功能嵌合抗体-DNA T细胞衔接复合体技术平台（Chimeric Antibody-Nucleic acid T-cell Engager, CAN-TE），实现可编程化精准靶向肿瘤细胞的新型合成生物学免疫疗法。

该工作基于HUH-核酸内切酶家族蛋白DCV能够识别特异性序列的单链DNA发生共价交联反应的特性，构建嵌合式DNA-DCV-CD3融合分子，实现任意DNA纳米结构的可程式组装。该模块化的CAN-TE平台不仅能够智能化识别肿瘤细胞，还可通过复杂的可编程逻辑计算能力，精确、定量控制T细胞肿瘤杀伤效能。

当前肿瘤免疫治疗的主要策略（包括单抗、双特异性抗体和CAR-T等）往往基于单一肿瘤相关抗原（Tumor associated antigen, TAA）的抗体分子识别性能，较难区分恶性细胞；此外，这类抗原在正常组织中通常也有表达，往往会引发脱靶毒性。为了实现靶标肿瘤精确区分，作者通过在动态调控的DNA线路中集成多抗原识别能力，运用高阶逻辑运算，实现对肿瘤表面三种不同抗原的组合识别。通过定义不同的逻辑门控操作（AND或者NIMPLY），该研究工作实现了五种细胞类型中高选择性靶向单一特定细胞的能力，可预期显著降低脱靶毒性。为了进一步实现肿瘤免疫杀伤的可调节性，科研人员在CAN-TE系统通过耦合的DNA纳米结构，精确设定肿瘤抗原识别适配体的价态，控制其对靶细胞亲和力，进而实现可控的T细胞免疫应答。研究表明，该多价CAN-TE策略可显著提高T细胞免疫应答的选择性和有效性，并在小鼠肿瘤治疗模型中得到了充分验证。

综上所述，该工作运用合成生物学方法，发展了基于DNA纳米技术的多功能、可编程的合成免

疫分子平台，可以实现智能和精确调节T细胞免疫应答，并显著提升肿瘤免疫治疗的有效性和安全性。该工作为靶向复杂的肿瘤问题，提供了新型、高效的分子工具和技术平台。相关研究成果以A Chimeric Conjugate of Antibody and Programmable DNA Nanoassembly Smartly Activates T cell for Precise Cancer Cell Targeting为题，发表在[Angewandte Chemie International Edition](https://doi.org/10.1002/anie.201805000)上。

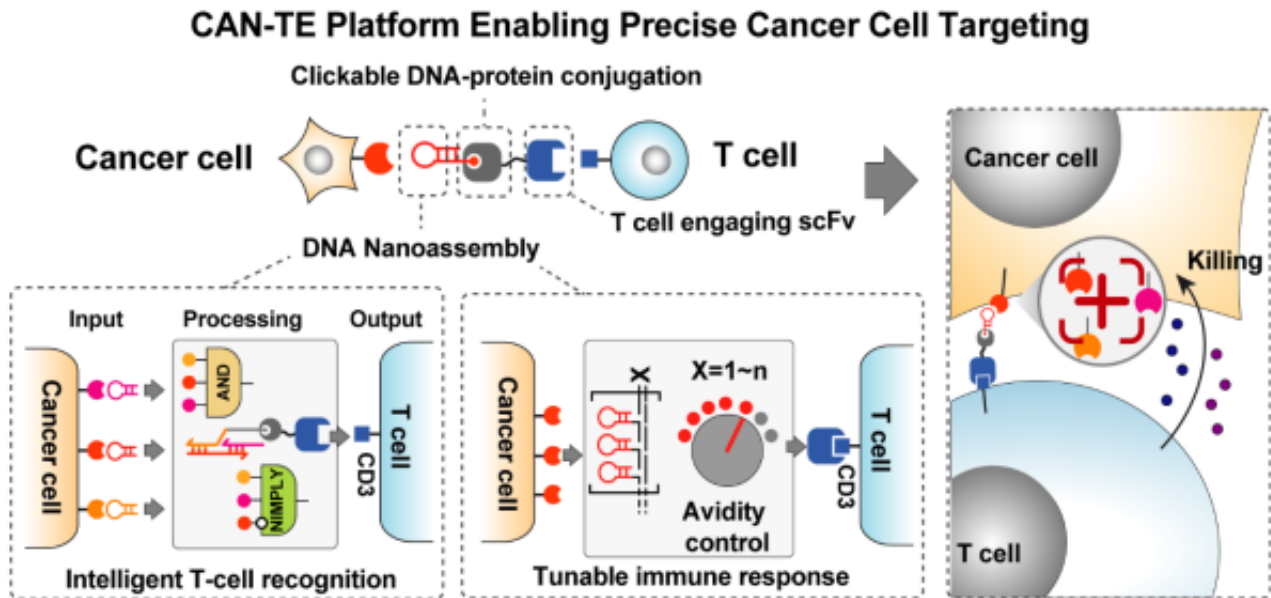


图1.模块化CAN-TE分子平台的设计策略

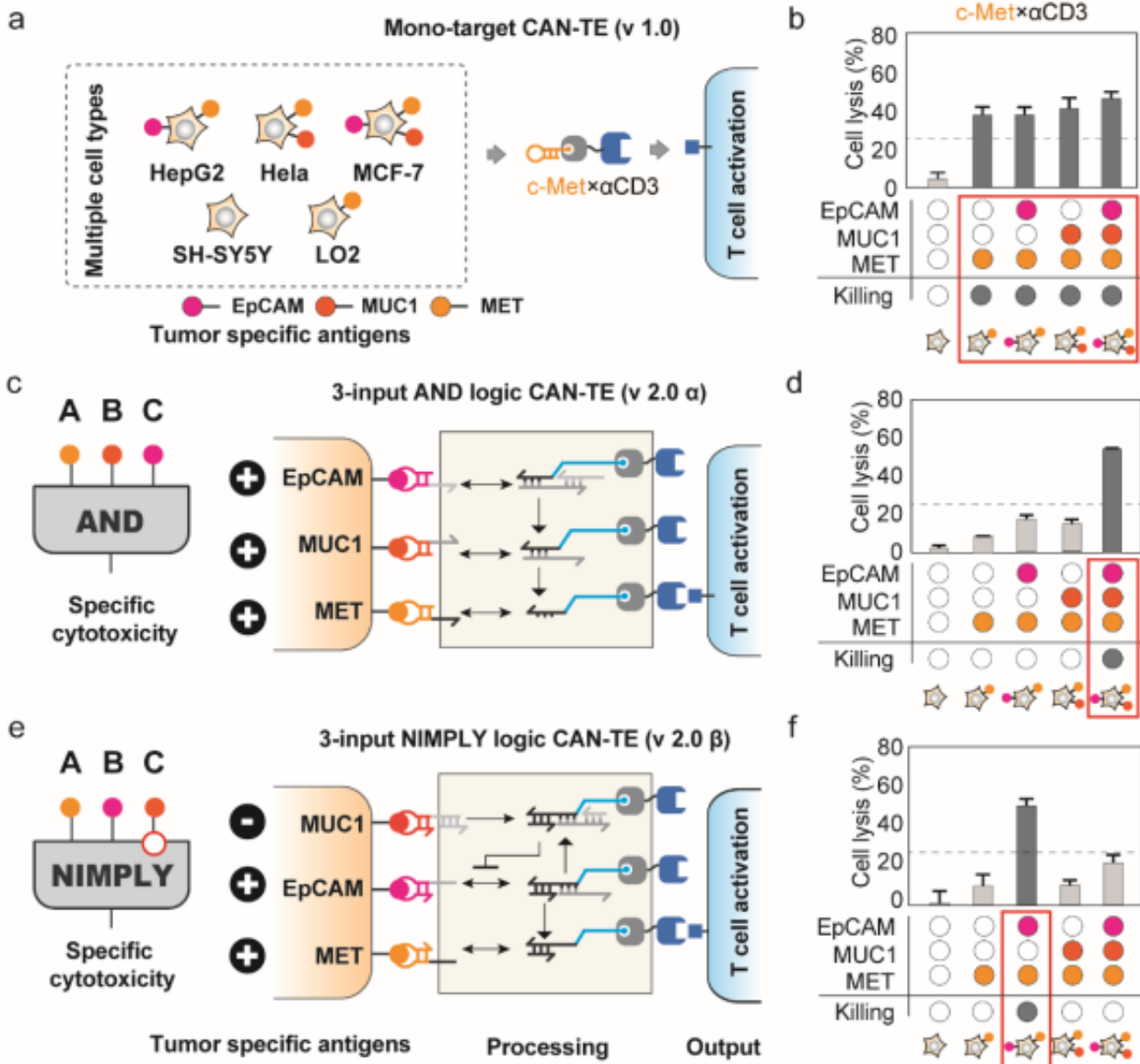


图2.逻辑门控的CAN-TE平台组合识别多抗原并高选择性靶向杀伤肿瘤细胞

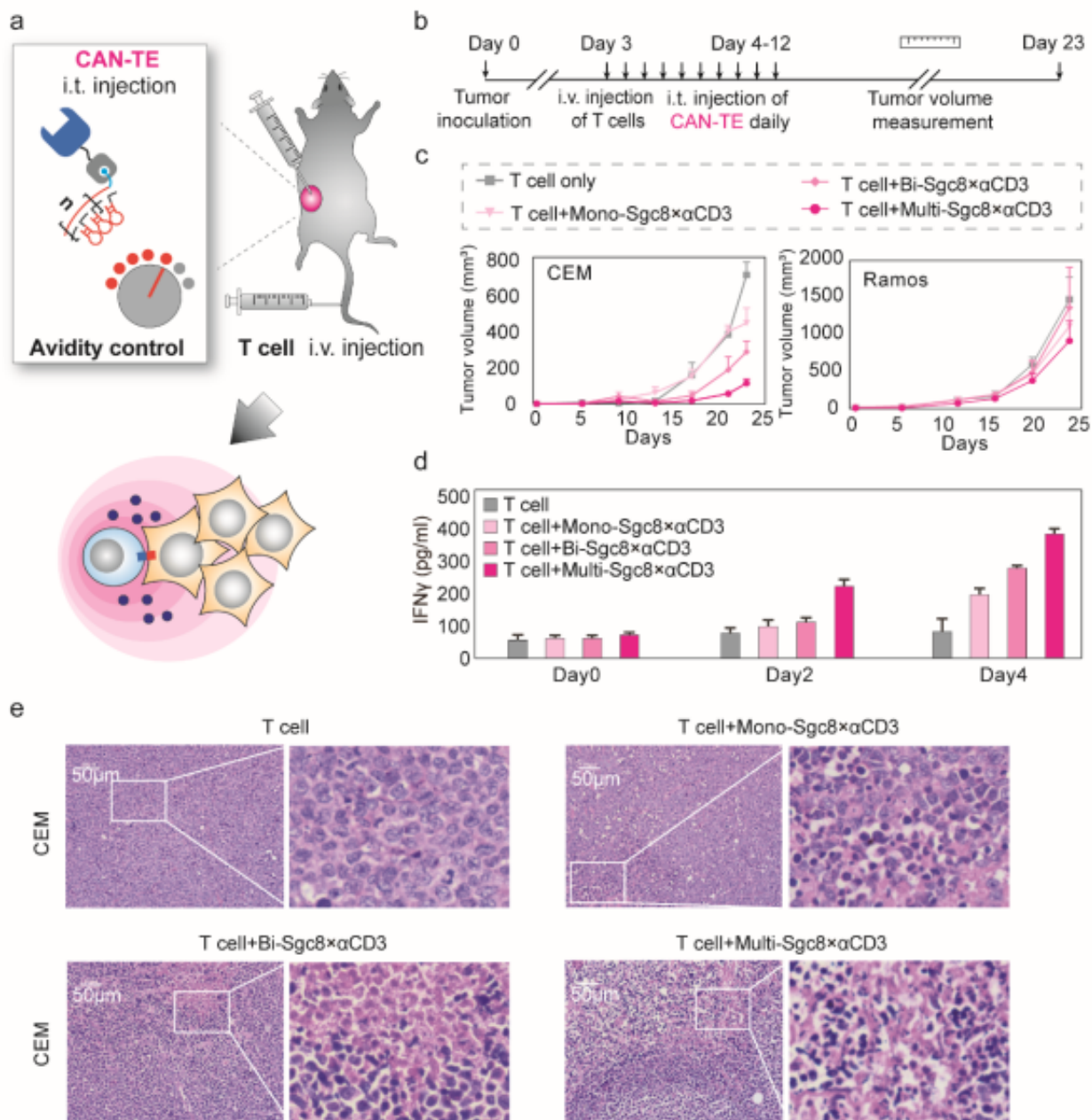


图3.多价CAN-TE平台促进体内T细胞的选择性高效抗肿瘤免疫应答

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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