

研究人员创建新型全肿瘤细胞疫苗平台 可用光控制免疫开关杀伤癌细胞

◎本报记者 陆成宽

近日,来自中国科学院过程工程研究所(以下简称过程工程所)和中国科学院大学等单位的研究人员,创建了一种新型全肿瘤细胞疫苗(TCV)平台,依据肿瘤进展情况在接种部位按需实施近红外光照,以此实现最佳的脉冲免疫增效。相关研究成果日前在线发表于《自然·通讯》。

什么是全肿瘤细胞疫苗?同其他肿瘤疫苗相比,全肿瘤细胞疫苗在对抗肿瘤时有哪些优势?这种疫苗未来的应用场景有哪些?8月21日,科技日报记者采访了开展这项研究的专家。

全肿瘤细胞疫苗具有个体化精准治疗潜力

长期以来,肿瘤疫苗被认为是一种有前景的肿瘤免疫治疗方式,它可以利用人体的免疫系统来对抗肿瘤细胞。在肿瘤疫苗中,全肿瘤细胞疫苗是一种经典的个体化肿瘤免疫疗法。

“具体而言,全肿瘤细胞疫苗是指将整个肿瘤细胞使用物理或者化学的方式灭活后得到的肿瘤疫苗。”论文共同第一作者、过程工程所副研究员吕岩霖告诉记者,灭活处理使肿瘤细胞丧失了固有的致病性,但又保留了其免疫原性,因此全肿瘤细胞疫苗具有一整套肿瘤特异性抗原及肿瘤相关抗原,可引起机体产生特异性免疫反应。

接种疫苗后,疫苗的肿瘤抗原会释放出来,诱导抗原提呈细胞(一类免疫细胞)对其进行识别、摄取和提呈,进而激活机体的免疫系统,对肿瘤细胞进行特异性杀伤,从而抑制肿瘤生长或清除肿瘤。

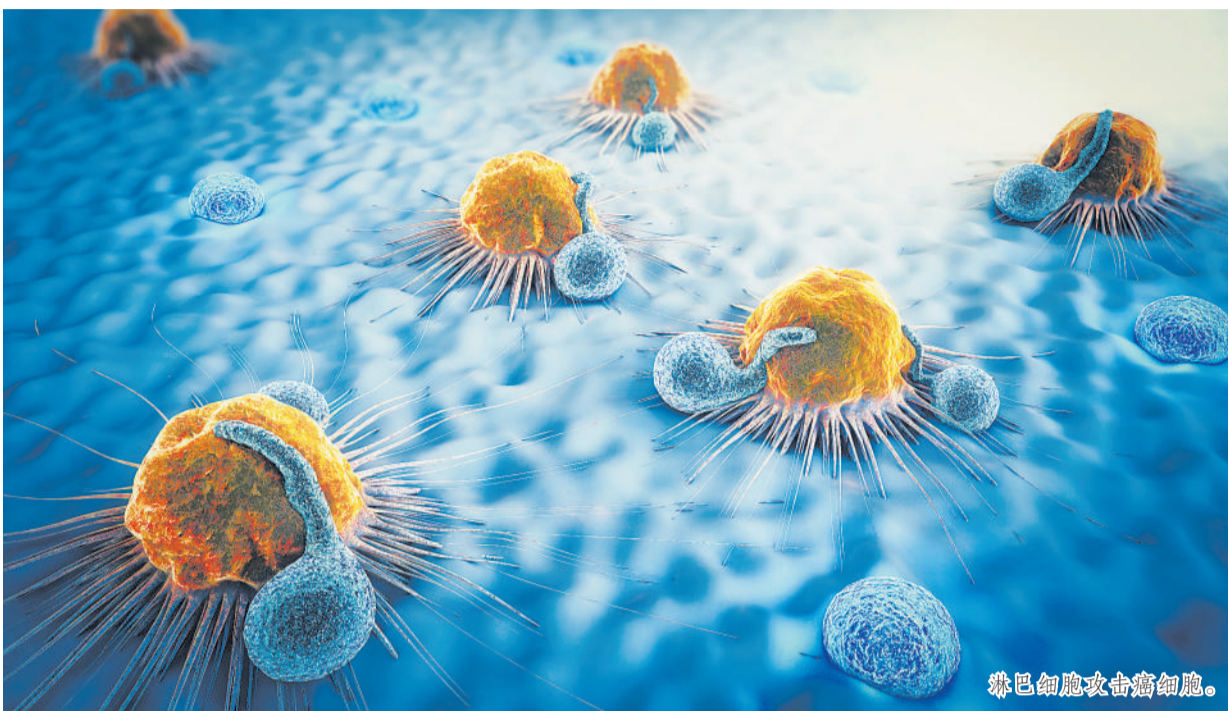
在吕岩霖看来,相对于其他肿瘤疫苗,全肿瘤细胞疫苗具有三大优点。“首先,从制备上来讲,全肿瘤细胞疫苗的制备过程简单,成本低廉,原料易获得;同时,全肿瘤细胞疫苗包含了肿瘤的全部抗原,可避免鉴定肿瘤抗原的复杂程序,且能够诱导多价免疫应答,降低了免疫逃逸的可能。”吕岩霖说,更重要的是,全肿瘤细胞疫苗因其包含肿瘤自体抗原,更具个体化精准治疗潜力。

然而,一切事物都有两面性,全肿瘤细胞疫苗也有缺点:其免疫原性弱且引起的免疫反应个体差异大。因此,亟须通过多学科交叉发展新理念和新技术,以实现按需免疫增效。

在中国科学院院士、过程工程所研究员马光辉和过程工程所研究员魏伟的带领下,该所的科研人员基于肿瘤免疫治疗及生物制剂工程的多年研究基础,与中国科学院大学化学科学学院教授田志远开展了光功能材料与仿生制剂工程的交叉合作研究。

解决免疫原性弱、体内免疫反应不可控两大难题

谈起全肿瘤细胞疫苗的制备,论文共同第一作者、中国科学院大学博士研究生孟佳琦向记者详细介绍了灭活疫苗的制备方式。她说:“疫苗灭活通常有化学灭活、物理灭活等方式,核心思想就是破坏细胞的蛋白结构,使其失去生物活性。化学灭活通过化学试剂来完成,常用的化学试剂包括甲醛溶液等;物理灭活通过高温、紫外线、反复冻融等物理方法对细胞进行处理。”



失去生物活性。化学灭活通过化学试剂来完成,常用的化学试剂包括甲醛溶液等;物理灭活通过高温、紫外线、反复冻融等物理方法对细胞进行处理。”

孟佳琦解释,在制备过程中,传统的全肿瘤细胞疫苗经过灭活以后,细胞结构可能被破坏,存在着抗原泄漏或丢失等问题,进而表现为引起在机体内产生较弱的免疫反应。在使用过程中,传统全肿瘤细胞疫苗仍然存在着激发免疫反应较弱的问题,主要体现在抗原提呈细胞的募集效率低,抗原提呈能力弱,免疫反应不可控。

在这项研究工作中,研究人员为解决上述问题进行了专门设计。“我们先将具有光热效应的纳米颗粒负载于肿瘤细胞中,通过近红外光照诱导肿瘤细胞产生热休克蛋白,这种蛋白可以作为内源性免疫佐剂,提升免疫应答的效果。”论文共同第一作者、中国科学院大学化学科学学院鲍威尔博士说,“之后,我们又通过冻融的方式对处理好的肿瘤细胞进行灭活,即得到光控型全肿瘤细胞疫苗(LN-TCV),这样就可以确保肿瘤相关抗原能够全部保留。”

在单次接种免疫后,研究团队在接种部位应用近红外激光照射,就可以产生局部诱导的、温和的炎症反应。这一过程能够促进树突状细胞的募集、激活和呈递,然后激活淋巴结中的T细胞,进行后续的肿瘤细胞杀伤。

在此基础上,为了监测肿瘤生长速率,研究团队还提出了一个指标——肿瘤生长速率波动(FTGR)。肿瘤生长速率波动可以通过在接种部位重复的近红外激光照射,为合理地按需增强免疫反应提供标准,使得脉冲免疫能够精准契合肿瘤的发展进程。

光控型全肿瘤细胞疫苗 成果仍属于临床前研究

吕岩霖表示,这项研究解决了传统的全肿瘤细胞疫苗免疫原性弱的问题,也解决了体内免疫反应不可控的问题。

“在光控型全肿瘤细胞疫苗的构建过程中,我们通过光热纳米颗粒负载,用近红外激光照射肿瘤细胞诱导内源性佐剂的产生。通常内源性佐剂是用转基因的方式产生,而我们采用的这种方法比病毒介导的转基因过程更简单、更省时、更便于操作。”吕岩霖说。

同时,研究团队使用两次冻融的办法来灭活肿瘤细胞,一方面确保了肿瘤相关抗原能够全部保留并且不泄漏;另一方面,由该方法制备的疫苗能够确保肿瘤抗原在疫苗注射部位长时间存储。

此外,用近红外光这种简单且非侵入性的方法来操控免疫应答,是这项研究的一大创新点。

“在单次接种光控型全肿瘤细胞疫苗后,用近红外激光照射接种部位,就可以诱导局部发热,从而产生局部的轻度炎症环境,这促进了抗原提呈细胞的募集,增加了抗肿瘤免疫反应的强度,并且随着对抗肿瘤进程的监测,在必要的时机可再次通过近红外光照来进一步激发免疫响应,达到抑制或清除肿瘤的目的。”鲍威尔解释。

在吕岩霖看来,这种新的全肿瘤细胞疫苗平台探索了光学操控免疫反应的可行性,在临床转化上是具有强大潜力和美好前景的。“在未来,这一平台还有很大的发展空间。肿瘤微环境是非常复杂的,我们可以将疫苗从单一的肿瘤细胞拓展到肿瘤组织的多种混合细胞,这或许可以为免疫系统提供含有更丰富抗原的抗原库,为激活更个体化且更强的免疫应答提供可能,进一步改善和提升治疗效果。”她说。

未来在临床转化过程中,激光可能会被发光二极管(LED)代替,研究人员可能会设计远程控制和可穿戴的贴片LED,进一步提高患者的依从性和临床医生的可操作性。吕岩霖说:“我们甚至可以设想,未来接种全肿瘤细胞疫苗的患者在家中就能舒适地接受远程医疗,并借助智能手机进行治疗,从而有效地激活免疫反应和个性化医疗的即时操作。”

值得注意的是,研究人员也强调,这项研究成果仍属于临床前研究,实际临床疗效仍有待进一步验证。

医线传真

首个国产PCSK9单抗药获批

科技日报(实习记者周思同)8月21日,记者获悉,由信达生物自主研发的全人源抗PCSK9单抗——托莱西单抗注射液近日获得国家药品监督管理局批准,用于治疗原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常。它也是首个获批的中国原研抗PCSK9单抗药物。

近年来,我国心血管疾病发病率持续升高,以动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)为主的心血管疾病高居我国城乡居民死因第一位,占整体死因的40%以上。在导致心血管疾病的诸多高危因素中,最常见且最危险的是血脂异常,尤其是俗称“坏胆固醇”的低密度脂蛋白胆固醇升高,被认为是驱动ASCVD发生和进展的主要因素。因此,为预防和治疗相关心血管疾病,控制“坏胆固醇”至关重要。

要调控“坏胆固醇”水平,医学界通常会采用抑制胆固醇合成、吸收,促进胆固醇清除等方式。

目前,多数患者的治疗会采用抑制胆固醇合成的他汀类药物,但接受这类药物治疗后,相当一部分患者“坏胆固醇”水平仍不能达标或者不能耐受他汀类药物的不良反应。PCSK9抑制剂的出现,为治疗血脂异常开辟了新方向。

PCSK9是一种由人体肝脏合成的蛋白酶,当它与肝脏表面的“坏胆固醇”受体结合时,会抑制受体本身所具有的清除“坏胆固醇”的能力。

因此,只要抑制PCSK9的活性,就能够增加肝脏表面“坏胆固醇”受体的数量,从而加强其对“坏胆固醇”的摄取和分解能力。PCSK9抑制剂就是通过这种作用机理起效的一种新型降脂药物。研究表明,PCSK9抑制剂降脂效果显著强于他汀类药物,同时因为不用频繁给药且没有明显的肾脏不良反应,在临床更受欢迎且获得国内外指南推荐。

过去,在中国上市的PCSK9抑制剂均为进口,托莱西单抗是中国首个获批的本土自主研发的重组全人源抗PCSK9单抗。目前,托莱西单抗注射液已经获批包括多种剂量的治疗方案,为我国血脂临床管理带来了新的治疗选择。

中国科学院院士、复旦大学附属中山医院心血管内科主任葛均波表示,作为导致心血管疾病的重要因素,当前对“坏胆固醇”的控制依然很不理想。未来,PCSK9抑制剂在血脂的管理中势必会扮演重要角色。

北京大学第一医院心血管内科首席专家霍勇教授也认为,托莱西单抗能为广大高胆固醇血症及混合型血脂异常患者提供更优质的降脂药物选择。

肾透明细胞癌治疗有了新思路

科技日报(记者黎黎 通讯员刘秋礼 王奕璇)8月21日,记者从陆军军医大学陆军特色医学中心获悉,该中心泌尿外科主任江军团队研究发现,组蛋白去甲基化酶PHF8可致肾癌脂质沉积,从而促进肿瘤生长,这为肾透明细胞癌的治疗提供了新策略。研究成果近日在线发表于《科学》子刊《科学进展》。

肾癌是泌尿系统常见肿瘤之一,肾透明细胞癌是其最主要的病理类型,占总数的70%—75%。肾透明细胞癌因细胞浆内储存大量糖原及脂质,在标准病理染色中细胞浆呈透明状而得名,其最重要的特征是脂质沉积。但目前脂质沉积的原因仍未明确。

表观遗传修饰的改变是肿瘤的重要特征之一,与肿瘤的发生、进展及耐药等密切相关。此项实验中,团队采用CRISPR-Cas9文库筛选,揭示了肾癌脂质沉积的表观遗传新机制,发现组蛋白去甲基化酶PHF8是导致VHL基因突变介导的肾透明细胞癌脂质沉积的重要原因。

随后,团队采用PDX模型、移植瘤、细胞系和组织芯片等技术,充分论证组蛋白去甲基化酶PHF8可影响肾癌谷氨酰胺代谢重编程,导致脂质沉积,最终促进肿瘤生长。

我科研团队提出糖尿病肾病联合用药创新方案

科技日报(王根华 记者张强)近年来,糖尿病肾病治疗药物研发进展迅速,但在延缓病情的同时,也引发了致命的并发症——高钾血症。记者8月21日从解放军总医院第二附属医院(上海长征医院)获悉,该院肾脏病科毛志国教授团队对多种糖尿病肾病治疗药物在单药或不同组合联合应用,与患者高钾血症发生风险之间的相关性进行了系统研究,为糖尿病肾病治疗提出了联合治疗创新方案。相关成果日前发表在《美国肾脏病学临床杂志》上。

高钾血症是各种慢性肾脏病肾功能不全进展到终末期肾病阶段常见的恶性并发症,与心律失常、心脏骤停或猝死等不良事件密切相关,也是早期启动透析的重要原因。糖尿病肾病患者作为慢性肾脏病的重点人群,是高钾血症的高发人群。近年来研发的对糖尿病肾病具有明确疗效的重点药物,如肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗剂(RAASi),包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、肾素抑制剂(RI)、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA),以及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)等,在延缓疾病进展的同时,均有引发高钾血症的风险。为强化疗效,临床上也有大量此类药物的联合应用,但因其对血钾的不良影响,可能威胁患者的生命安全。

因此,为糖尿病肾病患者寻找合理“搭配”的药物,使其在发挥最大治疗价值的同时,规避不良反应的发生,在临床上具有重要意义。

毛志国教授团队的研究共纳入全球27项随机对照临床研究,共计43589例糖尿病肾病患者。研究结果表明,在这些可能影响糖尿病肾病患者高钾血症发生风险的治疗方案中,MRA在与RAASi联合治疗方案中,增加了额外的高钾血症发生风险,而SGLT2i的加入则可以逆转这种联合治疗方案引起的高钾血症发生风险。

毛志国表示,该研究的发现为临床如何优化制定联合用药方案提供了理论基础和高等级的实践证据,或可改变现有的临床实践和标准制定。

本版图片由视觉中国提供

专家详解如何应对骨骼“断崖式”衰老

◎实习记者 周倩莹

一直以来,老人因意外摔倒造成骨折的事件屡见不鲜。对于老年人来说,摔倒是件大事。很多人到了一定年龄,骨骼会进入“断崖式”衰老,一些小的磕碰都可能造成骨折或骨裂。

那么,骨骼为什么会衰老?怎么判断骨骼衰老?该如何进行骨骼养护?带着这些问题,科技日报记者专访了中国康复医学会骨伤康复专业委员会副主任委员、成都中医药大学附属医院副院长樊效鸿教授。

骨质疏松是标志性表现

人体的生长、发育和衰老是一个连续的、不断变化的过程,骨骼的内在质量也在随时随地发生变化。人体的骨骼在整

个生命过程中始终进行着自我更新,一刻也不会停息。骨骼的更新包括骨吸收和骨形成两个过程,前者即破骨细胞活性增强破坏旧骨;后者即成骨细胞活性增强促进新骨生成。到了一定年龄,骨吸收速度大于骨形成速度,骨量开始减少,骨基质也随之减少,骨骼逐渐开始衰老。

同时,骨强度不仅依赖于内在物质含量的多少,还依赖于骨的内部结构。樊效鸿解释道:“骨小梁是骨头里面的微结构,是骨髓腔内的一种致密网状结构,具有支撑骨骼、承载负荷的作用,是影响骨强度的主要因素之一。”骨小梁的密度决定了骨质的疏松程度。”

骨质疏松的标志性表现就是骨质疏松。樊效鸿说,骨质疏松使骨头的脆性越来越大,骨质疏松的人一旦发生磕碰,就容易导致骨折。骨质疏松性骨折最容易发生的部位是脊柱。樊效鸿解释说,随着年龄的增

长,很多老年人的脊柱椎体会逐渐从圆变扁,脊柱骨小梁变得很稀疏,不能支撑具有一定强度的运动,从而易导致椎体压缩性骨折。此外,常见的老年骨质疏松还有桡骨远端骨折,也叫克雷式骨折,即老年人轻轻一跤,手掌触地后出现手腕部的骨折。

樊效鸿告诉记者,从人的生理衰老机制上来说,女性和男性的骨骼衰老时间是不一样的。女性骨骼的衰老时间要早一些,多数发生在绝经期,即50岁左右。绝经期的女性雌激素会出现衰退,失去雌激素保护,骨骼骨吸收活性增加,会引起骨质异常的骨质疏松。而男性则通常在55岁至60岁之间会逐渐出现骨质疏松的情况。

不同职业人群骨质疏松的情况也不同,比如运动员、体力劳动者,他们在青壮年时期运动较多,骨质强度相对较高,骨骼的衰老就会更迟缓一些。樊效鸿补充道:“运动员的骨小梁构造相对密实一些,而脑力工作者运动量相对较少,骨小梁的密度相对低一些,骨钙更容易流失,骨骼就更易衰老。”

“疼痛是发现机体骨骼衰老的重要信号。”樊效鸿强调,“人到了了一定的年龄,全身的骨骼关节都可能会出现疼痛。很多人都有过腰部疼痛的症状,严重时,疼痛还会朝肋骨的方向放射性延伸,这是骨骼衰老常见的临床表现。”如果出现骨骼疼痛,就是身体在提醒骨骼有可能发生了衰老。

老年人该如何养护骨骼

说到养护骨骼,樊效鸿建议,一方面,老年人要定期体检,每年做一次骨密度检测。骨密度是最有效的骨折风险预测指

标,有助于协助诊断骨质疏松症,一般选用正位脊柱和双侧股骨进行骨质检测。当人的脊柱有明显的增生或变形时,双侧股骨扫描更有意义。骨密度正常参考T值在-1和+1之间,当T值低于-2.5时为不正常。根据体检的结果,在医生指导下使用钙片、维生素D等药物进行补钙,可以有效缓解骨质疏松等状况。另一方面,老年人要多晒太阳,多食用西兰花、豆腐等天然的富含钙元素的食物来为身体补钙。

“我们中医常说‘筋骨同源’。可以说骨是‘帆’,筋和肌肉是‘绳’。年龄大了以后,筋容易松弛,要想扬帆先要把绳子拉紧,为运动系统持续提供动力支撑。因此,要保持良好的运动习惯,从而延缓骨骼衰老进程。”樊效鸿说。

合理地运动可以提高骨密度,促进钙质的吸收,改善关节功能,在一定程度上降低骨钙的流失。研究表明,老年人运动对骨量的提升比年轻人更明显。樊效鸿说:“老年人也需要练肌肉,多做一些阻力训练,包括俯卧撑、举小的哑铃、杠铃等,锻炼肌肉力量,保持骨和关节的稳定性。此外,平时也可以做一些慢跑、走路等有氧训练,还要有意识地做一些保持平衡性的运动。”

樊效鸿还提醒广大中老年人,50岁以上的人在对抗性运动中很容易出现损伤,而且过度过量的运动会让骨质疏松的老年人增加骨折风险,因此要非常小心。同时,樊效鸿也提醒年轻人,骨质疏松不是老年人的专利,如果不注重骨质的锻炼,长期缺钙,骨骼衰老可能会提前找上你。因此,养护骨骼要趁早,别让骨头比你先老。



老年人在公园练太极。