



视觉中国供图

新研究改造大肠杆菌,让其运送抗原激活免疫反应

口服类肿瘤疫苗正在走进现实

◎本报记者 代小佩

近日,在《自然》上刊上发表的一项研究中,我国学者通过对大肠杆菌进行基因工程改造,设计了一种细菌衍生的口服类肿瘤疫苗,

口服类疫苗优势明显但开发难度大

“小时候吃的糖丸疫苗,实际上就是一种针对脊髓灰质炎的口服类疫苗。”聂广军说,有研究论文报道,目前科学家正在研发的口服新冠疫苗已经在动物实验中初步获得显著效果。

相比于注射类疫苗,口服类疫苗主要有3方面优势。

首先,口服类疫苗激活的免疫反应程度可能更强。“注射类疫苗一般只能通过注射部位周边的引流淋巴结进行免疫刺激,这个范围相对有限。而肠道实际上含有机体70%左右的免疫细胞,是体内最大的免疫器官之一。假如能够通过口服疫苗的方式,对肠道内的免疫细胞进行刺激,这样激活的免疫反应会非常强。”聂广军说。

“理论上,受到疫苗刺激的免疫细胞数量越多,激活的免疫反应就会越强,最终对机体的保护作用也就越强。就口服类肿瘤疫苗而言,疫苗激活的免疫细胞越多,对肿瘤细胞的抑制作用就越强,治疗效果可能就越好。”聂广军解释。

“当然,免疫系统的过度激活也是一种潜在的风险,因此需要临床前研究和临床试验来确定口服类疫苗的剂量,确保免疫反应处在机体能够承受的范围内。”聂广军补充道。

制造“细菌机器人”克服两大挑战

聂广军告诉记者,口服类疫苗研发主要有两大挑战:一是疫苗需要克服复杂的消化道环境。胃酸以及各种消化食物的酶等可能导致疫苗在抵达肠道前就被降解了。二是疫苗需要通过肠道上皮屏障。疫苗的主要成分是抗原,也就是蛋白质,蛋白质这种物质很难有效透过上皮屏障,因而也就无法激活分布在上皮屏障之下的免疫细胞。

如何克服这些挑战呢?答案是制造“细菌机器人”。

聂广军告诉记者,研究团队将大肠杆菌进行了基因改造,经过基因改造的大肠杆菌能在肠道

内自己产生并分泌一种带有肿瘤抗原的囊泡——细菌外膜囊泡(OMV),OMV就像卡车一样,会把载有的肿瘤抗原带到肠道上皮屏障下的免疫细胞附近,从而将这些肿瘤抗原传递给免疫系统,激活体内的抗肿瘤免疫反应。聂广军团队把这种按照他们的设计在体内自主工作的大肠杆菌称为“细菌机器人”。

“细菌机器人”是口服类肿瘤疫苗的核心组成,它们能在肠道内不断产生带有肿瘤抗原的OMV。这一方面会引起机体免疫反应抵御肿瘤,但另一方面,不断的免疫刺激也会导致免疫耗竭

和耐受。为消除这个隐患,研究者给肿瘤抗原基因加了一个“响应性开关”,有了这个开关,“细菌机器人”只有在阿拉伯糖(一种糖类物质)存在的情况下,才进行肿瘤抗原基因的表达。这样,就可以通过口服阿拉伯糖的方法对“细菌机器人”的肠道内行为进行控制,让它不至于失控。在动物模型实验中,研究人员在小鼠口服“细菌机器人”24小时后,会给小鼠喂一些“糖水”。

采用口服“细菌机器人”的方式在肠道原位产生带有肿瘤抗原的OMV,不仅解决了上皮屏障难以逾越的问题,也克服了复杂消化道环境带来的困难。“最初,我们采用了直接口服OMV的方式,但发现OMV无法高效地抵达肠道部位,因此才考虑口服‘细菌机器人’的方式。因为,相比OMV,大肠杆菌本身就是肠道定植菌群,耐受程度更高。”聂广军表示。

聂广军介绍,其课题组长期关注利用纳米技术和生物技术开发治疗肿瘤的新方法,因此在口服类疫苗技术体系方面,他们选择了肿瘤疫苗作为突破点。

肿瘤疫苗是实现个体化治疗的重要手段

随着时代发展,抗肿瘤理念和手段都在不断进步。最初的手术、放疗、化疗等手段都是一种治疗方式对应大部分患者,属于“粗犷式的治疗”。后来,又发展出以靶向治疗为代表的精准治疗,这是一种药物对应一小部分患者。

“近10年来,个体化治疗的呼声不断提高,也就是每个患者能对应一种治疗方式。”聂广军认为,肿瘤疫苗就是非常有前景的一种个体化治疗。“因为每个患者体内的肿瘤细胞的基因突变都不一样,也就是肿瘤抗原信息都是独一无二的。利用这些患者独一无二的肿瘤抗原制作出来的肿瘤疫苗也就只适用于患者本人,是真正的个体化治疗。”聂广军相信,随着抗原鉴定手段以及递送技术的发展,肿瘤疫苗肯定会应用在临床治疗当

中,而且依靠技术进步及医保政策提供的相应支持,肿瘤的个体化治疗成本也一定会大大降低。

聂广军预测,注射类肿瘤疫苗的临床应用在未来2—5年内可以成为现实。“口服类肿瘤疫苗还是新技术,需要一定时间来开发和优化。我们有信心,在不远的将来,口服类肿瘤疫苗可以变成人类战胜恶性肿瘤的一个杀手锏。”他说。

聂广军表示,接下来课题组的工作主要集中在两方面:一是对基于“细菌机器人”的口服类疫苗系统进一步完善,在更多的肿瘤抗原和模型中验证效果,抓紧推进其转化落地;二是利用“细菌机器人”尝试运输其他疾病的疫苗,甚至是药物,比如针对胃肠道肿瘤原发物的疫苗、针对肠炎的疫苗等,进一步拓展其应用范围。

B族维生素质谱检测技术令叶酸补充不再盲目

◎洪恒飞 张弛 本报记者 江耘

科技日报记者从西湖大学获悉,该校生命科学学院独立实验室负责人施红军带领团队研发的红细胞B族维生素精准质谱检测技术,近日完成数千万元的Pre-A轮融资。

B族维生素是人体不可或缺的水溶性营养素,叶酸是B族维生素的一种。相关研究表明,怀孕前增补叶酸能降低神经管缺陷、先天性心脏病等出生缺陷的风险。应用该技术,备孕阶段的女性只需到医院抽一管血,即可得到一份可信赖的叶酸水平检测报告,再由医生据此提供个性化的用药指导。

增补叶酸可预防出生缺陷

已有研究表明,B族维生素的缺乏与出生缺陷、妊娠期高血压、子痫前期等问题相关。如今,增补叶酸作为预防出生缺陷的重要方法,已被多国专业组织写入医学指南。

日常生活中,叶酸广泛存在于动植物类食品中,尤其在绿叶蔬菜中含量较多。但天然叶酸极不稳定,人体真正能从食物中获得的叶酸并不多,并且人体不能自行合成叶酸,只能依赖摄入补充。

“根据大样本数据统计,目前建议孕龄女性的叶酸摄入量是0.4—0.8毫克/天。但摄入相同剂量的叶酸,是否会让人用药过量,有些人却补充不足?”施红军介绍,遗传因素不同、饮食习惯不同、生活方式不同,都会影响个人体内的叶酸水平。

叶酸的快速精准检测,是临床上的一个难题。叶酸临床检测主要分为血清检测和红细胞检测两种。尽管血清检测技术比较成熟,但它主要反映的是人近期的叶酸摄入量,因此检测结果很容易受到饮食的影响,波动性较大。

“相对于血清叶酸,红细胞叶酸反映了人体内叶酸的长期存储水平,被公认为是更好的叶酸指标。”施红军表示,与检测游离态的血清叶酸不同,检测细胞内的叶酸需要经过细胞纯化和裂解,叶酸多谷氨酸态的水解,以及抗氧化保护等多个步骤,技术难度较大。

此外,B₁₂、烟酸、B₆等B族维生素辅酶的不足也可能影响叶酸的代谢效率,因此想要完整评价叶酸水平及其代谢功能,得同时检测这些B族维生素在人体内的含量。

抽血检测让剂量补充更精确

“每一个小分子都有一个特定的质荷比(质量

应用红细胞B族维生素精准质谱检测技术,备孕阶段的女性只需到医院抽一管血,即可得到一份可信赖的叶酸水平检测报告,再由医生据此提供个性化的用药指导。

和电荷的比重),知道了质荷比就可以知道这是什么物质。”

施红军说,团队创新性地将质谱检测技术运用到红细胞叶酸检测中。B族维生素在人体内有着不同的形态,而质谱设备可以清晰地分辨出不同形态的B族维生素的质荷比,从而精准地测量出其在人体内的含量。

红细胞内很多B族维生素以辅酶小分子的形式存在,极不稳定。检测前需要用特殊的保护剂和提取剂,将细胞裂解,同时立即保护好释放出来的所有辅酶小分子,去除蛋白质和细胞碎片后再上机检测。施红军团队成功开发出一种全新的红

细胞B族维生素的稳定提取方法,实现在30分钟内将红细胞中B₁₂、烟酸、B₆和叶酸同步提取、同步检测。

“团队在国际上首次实现了红细胞B族维生素综合代谢能力的精准质谱检测。”施红军说,团队目前已经完成了来自全国各地的上万例样本的完全叶酸功能检测(CFT),检测结果可溯源至世界卫生组织(WHO)全血叶酸国际质控标准95/528,进一步证实了该方法的准确性。

通过样本分析,研究团队发现,我国孕妇的叶酸平均水平与美国在强制添加叶酸之前的650纳摩尔/升的孕妇叶酸平均水平相当,但与他们目前1150纳摩尔/升的水平相去甚远。

2017年,国务院办公厅出台的《国民营养计划(2017—2030)》中写道,要把育龄女性的叶酸缺乏率下降到5%以下。施红军介绍,根据团队的检测结果,在我国10%—30%的孕妇叶酸缺乏,并且叶酸缺乏率从南方到北方再到西部地区呈现逐渐递增趋势。

“团队之前在一项研究中发现,烟酸的缺乏也会导致包括先天性心脏病等在内的多器官出生缺陷。因此,烟酸已被我们列入了检测开发的研究计划。”施红军表示,这项研究的实验目前还停留在小鼠模型上,他们将尝试与更多医院合作,探明烟酸的缺乏与相关出生疾病的内在关联。

医线传真

研究证实

嗅觉刺激可诱发胶质瘤产生

科技日报讯(洪恒飞 柯溢能 记者江耘)5月12日,科技日报记者从浙江大学获悉,浙江大学医学院研究员、浙江大学医学院附属第二医院双聘教授刘冲团队首次通过清晰证据链,揭示了嗅觉刺激可以直接影响胶质瘤发生的机理。相关研究成果刊登于《自然》杂志。

胶质瘤是最常见的恶性原发性颅内肿瘤,从发现疾病到死亡,患者中位生存期(有且只有50%的个体可以活过这个时间)仅15个月。患者需要接受手术、放疗、免疫治疗等多种模式治疗。此前有研究认为,肿瘤发病主要由先天的遗传高危因素和后天环境中的致癌因素相互作用导致。然而,胶质瘤的发病因素至今不明,科学家尚未确定环境刺激究竟如何与该疾病相关联。

刘冲介绍,团队耗时数年,构建了模拟人类大脑中胶质瘤的产生过程的可靠动物模型,发现该肿瘤主要产生于嗅球的突触小球层。

既然嗅觉脑区是胶质瘤的好发部位,嗅觉环路的神经元活动是否会影响胶质瘤的发生?团队利用化学遗传学干预手段,精确抑制小鼠嗅觉感受神经元活动后发现:抑制嗅觉感受神经元活动后,胶质瘤体积显著下降;而激活其活动后,胶质瘤体积增加。结果证实,嗅觉环路神经元的兴奋性活动是胶质瘤产生的根源。

为了验证上述结论,团队进一步通过精准的物理阻断方式,阻断小鼠嗅觉输入。刘冲介绍,在整个胶质瘤发生的环路中,嗅觉环路中的僧帽细胞和簇状细胞受到嗅觉刺激分泌出生长因子IGF-1,相当于电波发射塔发出了生长信号。而这个信号被肿瘤细胞上的生长因子受体接收,进而传递到肿瘤细胞内,启动细胞恶变和增殖的程序。

刘冲表示,这一发现可以帮助人们更好地理解胶质瘤发生本质,并为胶质瘤的预防、早期干预及治疗提供新的方向,以及为不同感觉刺激,甚至是情绪应激和异常神经功能相关疾病对肿瘤影响的研究提供启发。

“钇”步到位

精准制导杀灭癌细胞

科技日报讯(记者陈曦 金凤 通讯员程守勤 刘敏 杨阳)近日,两例钇90树脂微球治疗结直肠癌肝转移精准介入手术分别在东南大学附属中大医院和天津医科大学肿瘤医院展开。

东南大学附属中大医院介入诊疗中心副主任朱海东副主任医师介绍,结直肠癌每年新发病例数约38万人,其中半数存在肝转移,若不接受治疗生存期不足7个月。“肝转移是目前引起结直肠癌患者死亡的主要原因,如果能很好地处理结直肠癌肝转移灶的转移瘤,对于延长结直肠癌患者的生存,提高治疗效果,非常重要。”中国科学院院士、东南大学附属中大医院院长滕皋军强调。

而继发性肝恶性肿瘤常用的治疗方法包括手术切除、局部消融、选择性内放射治疗、外放疗、化疗、分子靶向治疗等,但常常受到肿瘤位置、病灶数目、病灶血供特点、肝功能储备等多种因素影响,导致部分治疗无法实施或者治疗效果不佳。

据介绍,钇90树脂微球是2022年国家药监局批准上市的首款治疗性放射性药物,是我国首个获得批准用于治疗结直肠癌肝转移灶的产品,也是美国食品和药品监督管理局批准的第一款用于结直肠癌肝转移的放射性微球产品。

“钇90树脂微球更像是一发精准制导的微型核弹。医生前期通过精准定位,使带有合理放射线的钇90树脂微球通过介入手段直达肿瘤内部,通过释放β射线集中快速杀灭肿瘤细胞,且对周围健康组织不造成影响。”天津医科大学肿瘤医院党委书记、肝癌防治研究中心主任陆伟表示,结合患者实际情况,钇90树脂微球还可以与肿瘤外科手术、免疫、靶向等综合治疗手段联合使用,既丰富了治疗肝癌手段,也在一定程度上提升了中晚期肝癌患者的治疗效果。

“双锁”近红外荧光探针

辅助肿瘤临床诊断

科技日报讯(记者顾满斌)手术治疗是常见和有效的癌症治疗手段之一。癌症部位的精准成像不仅是癌症临床诊断的重要手段,也是肿瘤手术治疗的“导航”——能够保障肿瘤组织的完全切除,同时避免对健康组织的非必要切除。然而,如何实现肿瘤病变组织和正常组织的精准成像辨识是关键。

近日,中国科学院兰州化学物理研究所药物化学成分与分析技术团队利用肿瘤缺氧和高浓度谷胱甘肽的微环境特征,采用非共价的构筑理念,创新性地设计制备了一种“双锁”近红外荧光探针CF3C4A-Cy5S。该探针仅在肿瘤微环境中缺氧和高浓度谷胱甘肽的共同作用下被激活,开启近红外荧光信号。研究人员在细胞和荷瘤小鼠等体内外实验中验证了“双锁”近红外荧光探针CF3C4A-Cy5S的特异性成像性能。此外,研究人员还利用质谱成像技术,在分子水平上进一步验证“双锁”近红外荧光探针CF3C4A-Cy5S在肿瘤部位定位激活的特性。结果表明,该“双锁”近红外荧光探针能同时响应肿瘤缺氧和高浓度谷胱甘肽两种刺激,高选择性地对肿瘤细胞和肿瘤组织进行成像分析,为肿瘤诊断提供了技术手段。