

# 口服抗癌疫苗正在走向现实

● 本报记者 张楠

你可能还记得，孩提时被要求吃“糖丸”以预防脊髓灰质炎。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。

我们同样也畅想，通过口服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，人们可以快速获得肿瘤细胞内的抗原信息，从而找到了肿瘤疫苗的实现路径。

近日，国家纳米科学中心研究员聂广军团队和研究员赵潇团队合作，利用基因工程将细菌改造为一种可在体内工作的“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(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。相关论文近日发表于《自然—生物医学工程》。

## 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。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，他们希望研制出更安全、更经济、患者依从性更高的口服式肿瘤疫苗。

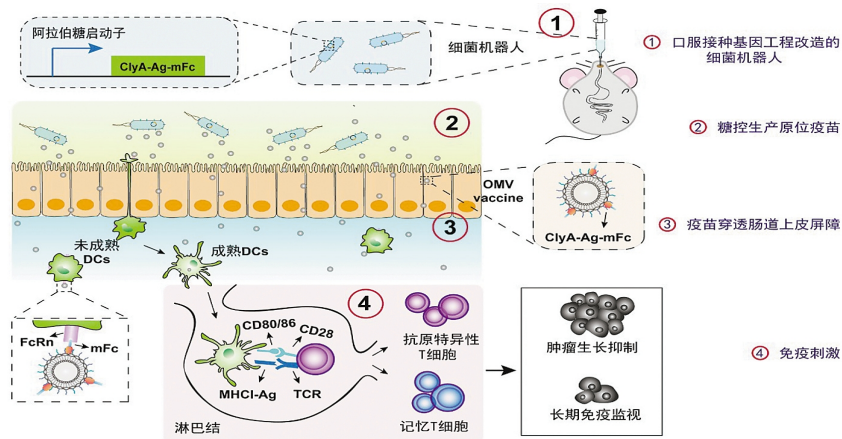
近年来，脂质体、聚合物纳米颗粒等作为疫苗递送载体得到了快速发展，但主要应用场景是注射用疫苗载体。理想的口服肿瘤疫苗必须耐受胃肠道环境，才能到达肠道并克服肠上皮屏障，与丰富的肠道固有层免疫细胞相互作用。

在该研究中，聂广军、赵潇团队通过对肠道中最丰富的共生菌之一——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可以携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

既往研究证明，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，并能使治疗剂局部输送，从而促进肿瘤消退。这种基因工程细菌可以



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

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

在这项研究中，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Ara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Ara后，就能实现在肠道中原位可控地产生携带肿瘤抗原的OMV。

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。

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。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。赵潇告诉记者，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。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41551-022-00886-2>

# 人工智能助力阿尔茨海默病早诊

本报讯 阿尔茨海默病(AD)的诊断和治疗面临巨大挑战，患者常在晚期才被确诊。记者近日从香港科技大学获悉，由该校成立的香港神经退行性疾病中心研究团队在研发早期诊断AD及基因治疗方案方面取得突破，建立了一套人工智能风险预测评分系统，可用于预测AD的患病风险，有望为疾病管理带来变革。

AD是一种严重的神经退行性疾病，也是最常见的认知障碍症，至今仍没有有效的治疗方法。目前，AD的诊断和治疗面临巨大挑战，早期诊断至关重要。研究发现，生物标志物对于

AD早期诊断具有重要作用。

据了解，香港神经退行性疾病中心致力推动神经退行性疾病研究及科研成果转化，已发展成为世界领先的科研中心。该中心目前已完成了全球首个针对中国人群AD全基因组测序研究，并建立起首个全面的中国人群AD患者基因数据库，同时发现了AD相关的遗传风险因子，这些成果推动中心设立了创新而可靠的生物标志物开发平台。

香港科技大学晨兴生命科学教授、香港神经退行性疾病中心主任叶玉如表示，该中心团队通过识别新型的血液生物标志物，设计了一套创新的人工智能

AD评分系统，可用于预测罹患AD的风险、早期诊断以及划分患病阶段。团队还成功研发新型基因治疗策略，帮助治疗AD。

据介绍，香港神经退行性疾病中心的跨学科研究团队由来自香港科技大学、伦敦大学学院及斯坦福大学医学院的国际知名科学家组成，正合作展开一系列前沿研究，包括研发新型生物标志物、识别治疗靶点和系统因素，以及推动神经退行性疾病诊疗方法的发展。

研究团队在中国AD患者基因研究的基础上，进一步利用人工智能技术，开发出首个基于深度学习的多基

因评分系统，用以预测罹患AD的风险；成功识别出血液蛋白生物标志物，并构建了特定的生物标志物组合，只需一滴血，即可筛查出AD患者，以及评估其病情发展阶段。

研究团队还致力研发新的AD治疗策略，尤其是基因疗法。团队近期开发出全新的运送工具，不仅可以跨越血脑屏障，还可以通过单次、无创的静脉注射，将优化的基因编辑工具运送到整个大脑，实现高效的全脑基因编辑。借助这项技术，团队有效破坏AD转基因小鼠模型中的AD基因突变，并在全脑范围改善AD的病理症状。团队正开展研究，在非人灵长类动物身上作临床前测试，进一步评估此技术的特异性和安全性。

(朱汉斌)