



主管单位:中国科学院

主办单位:中国科学报社

学术顾问单位:

中国人体健康科技促进会

国内统一连续出版物号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武

中国工程院院士 丛 斌

中国工程院院士 吉训明

中国科学院院士 陆 林

中国工程院院士 张志愿

中国科学院院士 陈凯先

中国工程院院士 林东昕

中国科学院院士 饶子和

中国工程院院士 钟南山

中国科学院院士 赵继宗

中国工程院院士 徐兵河

中国科学院院士 葛均波

中国工程院院士 廖万清

中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:

赵 彦

夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

丁 佳 王 岳 王大宁 计红梅

王康友 朱 兰 朱 军 孙 宇

闫 洁 刘 鹏 祁小龙 安友仲

邢念增 肖 洁 谷庆隆 李建兴

张明伟 张思玮 沈根兴 张海澄

金昌晓 赵 越 赵 端 胡学庆

栾 杰 薛武军 魏 刚

总编辑:张明伟

主编:魏 刚

执行主编:张思玮

排版:郭刚、蒋志海

校对:何工芳

印务:谷双双

发行:谷双双

地址:

北京市海淀区中关村南一条乙3号

邮编:100190

编辑部电话:010-62580821

发行电话:010-62580707

邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号

印刷:廊坊市佳艺印务有限公司

地址:

河北省廊坊市安次区仇庄乡南辛庄村

定价:2.50 元

本报法律顾问:

郝建平 北京灏礼默律师事务所

# 反向疫苗:自身免疫病和过敏患者的新希望

## ——来自 2025 年诺贝尔生理学或医学奖的启示

●王月丹

据诺贝尔奖官方网站消息,2025年10月6日,2025年诺贝尔生理学或医学奖授予美国科学家玛丽·E·布伦科(Mary E. Brunkow)、弗雷德·拉姆斯德尔(Fred Ramsdell)和日本科学家坂口志文(Shimon Sakaguchi),以表彰他们“在外周免疫耐受领域的发现”。

### 调节性T细胞的独特作用

这3位科学家的主要贡献是发现和阐明了调节性T细胞及其细胞内的关键分子FOXP3在机体免疫系统功能调节中的作用及其机制。免疫系统具有防御病原体感染、自我稳定和监视清除基因突变的恶性细胞等生理作用,在此过程中,免疫系统需要活化并产生免疫应答效应产物,发挥杀死和清除病原体或者恶性细胞的作用,活化的免疫细胞和免疫分子也可能对正常的组织细胞造成功能紊乱和结构损伤。因此,机体的免疫系统具有精密的调控系统,以免在清除敌对目标后免疫应答继续活化或者因为免疫识别差错发生误判而损伤自身组织细胞。

在这一系列的免疫调节机制中,调节性T细胞是非常重要的一环。

与辅助性T细胞能够增强和辅助免疫系统进行活化和应答相对应,调节性T细胞具有调控和抑制免疫系统活化的功能,二者共同调节免疫系统对有害因素进行防御和清除的同时,并不会对自身组织细胞造成损伤。更为重要的是,在免疫系统运行过程中,可能会发生将正常普通抗原识别为高危过敏原甚至将自身抗原识别为有害异物的“乌龙事件”,但在调节性T细胞等免疫调节机制的作用下,这种“乌龙事件”被控制在一定的范围内,不会对机体造成重大的损伤。

在一些疾病状态下,调节性T细胞发挥至关重要的作用。首先,在恶性肿瘤患者的肿瘤组织中可能存在大量的调节性T细胞,这些调节性T细胞有利于维持肿瘤组织中抑制性免疫微环境,使可杀伤肿瘤细胞的效应T细胞或者NK细胞等免疫细胞发生抑制或者耗竭,成为肿瘤细胞生

长的“保护伞”。因此,在肿瘤免疫治疗中,人们采用抑制调节性T细胞的策略,例如应用针对NKG2D的CAR-T细胞治疗就可以减少调节性T细胞在肿瘤组织中的数量从而发挥抗肿瘤效应。

自身免疫性疾病和过敏性疾病是人类面临

的重大健康问题。其发病原理是人体免疫系统错误地将正常的自身组织细胞抗原识别为外来异物或者将普通抗原识别为危险的过敏原,从而引发免疫应答。这就像发动战争时,将我方部队识别成了敌人或者误判了敌人的性质启动了不恰当的应对方式。因此,尽管自身免疫性疾病和过敏性疾病的患者体内一般不存在免疫力过高的问题,但由于错误识别和启动免疫应答,即使保持了正常的免疫应答强度或者程序,依然会对自身组织细胞造成损伤或者对正常的生理功能造成干扰,从而导致系统性红斑狼疮等过敏性疾病以及过敏性鼻炎和哮喘等过敏性疾病。

### 实现预防传染病的“正向”疫苗

针对自身免疫性疾病和过敏性疾病患者体内存在的错误免疫应答,人们提出了反向疫苗的概念。与传统疫苗能够启动机体免疫系统对抗原特异性的T、B细胞活化、增殖并分化产生抗体等免疫应答效应产物,从而建立针对病原体的免疫记忆,预防传染病发生的原理一样,反向疫苗也能活化机体免疫系统中的部分免疫细胞。但反向疫苗主要是诱导机体中自身抗原或者过敏原特异性的调节性T细胞增殖、活化并发挥效应。反向疫苗的有效成分能够被抗原提呈细胞摄取、加工、处理并提呈给抗原特异性的调节性T细胞,并使后者活化。

活化的调节性T细胞能够在自身FOXP3等基因编码蛋白的作用下,表达免疫调节分子,产生并分泌IL-10和TGF- $\beta$ 等抑制免疫系统活化及免疫细胞执行功能的细胞因子,抑制效应T/B细胞的活化、增殖和分



图片来源:视觉中国

化或者诱导其耗竭,从而产生中止自身免疫性病理过程或者过敏反应的效果。利用同样的原理,也可以通过反向疫苗的应用,预防和治疗器官或者骨髓移植时发生的移植排斥反应。

另一种利用调节性T细胞治疗过敏性疾病的方法,则是在体外诱导过敏原特异性调节性T细胞或者将能够识别过敏原的CAR转染到调节性T细胞中制备成CAR-Treg细胞,然后将这些调节性T细胞输入哮喘等过敏性疾病患者体内,进行疾病的治疗。

值得注意的是,反向疫苗学是近些年来新兴的一个疫苗学分支,但其并不是研究反向疫苗的科学,而是利用生物信息学技术对微生物基因组序列进行分析,在不需培养病原体的情况下从大量的抗原中筛选出研制疫苗候选抗原的技术与方法。利用反向疫苗学研制的疫苗和传统疫苗学研制的疫苗都是以激活机体免疫应答实现预防传染病的“正向”疫苗。

迄今为止,国内外应用调节性T细胞理论研制的用于治疗自身免疫性疾病和过敏性疾病的反向疫苗工作还比较少,仅在乳糜泻和多发性硬化等自身免疫性疾病和哮喘等过敏性疾病中进行了临床试验或者临床前期研究,还没有获得批准正式上市的反向疫苗用于疾病的治疗。

随着人们对于免疫调节和调节性T细胞研究的不断深入,特别是在本次诺贝尔奖的认可和鼓励下,反向疫苗的研发必然会进入快车道。相信在不久的将来,该疫苗将进入自身免疫性疾病和过敏性疾病的治疗领域,促进人类的健康。

(作者系北京大学基础医学院教授)