

治疗性疫苗可彻底“猎杀”肿瘤干细胞

● 本报记者 张双虎

“这是可针对多种癌症类型的治疗性疫苗。”国家纳米科学中心研究员杨延莲告诉记者,“动物实验表明,它能够将肿瘤细胞抑制效果提升5至7倍。”

癌症治疗一直面临术后复发转移的巨大挑战。在导致肿瘤复发转移的诸多因素中,肿瘤干细胞(CSC)起着举足轻重的作用。因此,清除肿瘤干细胞对阻断肿瘤复发至关重要,但目前仍缺乏有效的干预策略。

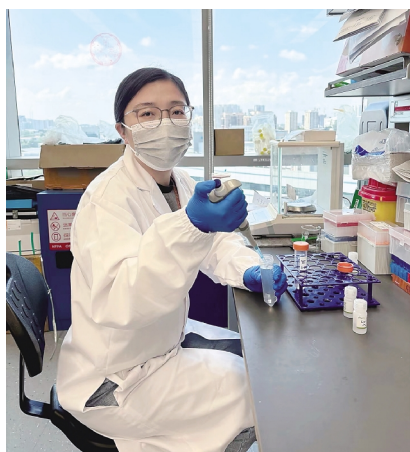
杨延莲团队联合新加坡国立大学教授陈小元团队,成功构建出一种表观遗传调控抗原集成化仿生纳米疫苗,破解了抗原交叉提呈效率的关键难题,为清除肿瘤干细胞、抑制肿瘤复发转移提供了新策略。近日,相关研究成果发表于《自然-纳米技术》。

歼灭肿瘤“精锐部队”

干细胞是一类具备自我更新和无限增殖能力的细胞。它拥有两项特殊能力:一是可以不断自我复制,产生更多相同的细胞;二是能够分化成不同类型的细胞。因此,其在人体生长发育、组织损伤修复过程中发挥着关键作用。

遗憾的是,人类的“劲敌”肿瘤也有自己的“干细胞”。

“肿瘤干细胞具备自我更新和分化能力,不仅能增殖生成肿瘤细胞,还可分化出异质性肿瘤细胞群体,加速肿瘤复发转移。”杨延莲说,如果把肿瘤看作“敌军”,肿瘤干细胞就是它们的“特种兵”“精锐部队”。它像一粒种子,在药物浓度高时会休眠一段时间,从而逃避药物“猎杀”;一旦条件适宜,它就会在不同的器官和组织处种植、增殖。只有彻底消灭肿瘤干细胞,才有可



游青在做实验。

受访者供图

能抑制肿瘤的复发转移。

目前,人们掌握了多种治疗方法,其中靶向化疗、抗体治疗能有效杀死肿瘤细胞,且对人体伤害较小。但这些疗法很难对付肿瘤干细胞,如果这些“种子”尚在,它很可能会“卷土重来”。

“即使花了很大力气,杀死95%至99%的肿瘤细胞,残留的1%至5%的肿瘤干细胞仍会形成‘燎原之势’。”杨延莲补充说,“因此,我们必须堵住这个漏洞,彻底杀死肿瘤干细胞,从而抑制复发转移。”

验证集成化纳米疫苗

2021年,杨延莲团队开始针对表观遗传调控进行研究。很快,研究团队便发现了基于肿瘤相关抗原和肿瘤干细胞特异性抗原集成化表达的肿瘤细胞纳米囊泡,能同时对肿瘤细胞和肿瘤干细胞进行免疫清除。

这让团队非常激动,但真正的挑战也随之而来。研究人员要弄清楚,在这个过程中集成化纳米疫苗到底通过什么样的免疫反应抑制肿瘤干细胞。“这需要阐明抗原提呈途径和相关机制,以及

是否引起肿瘤干细胞特异性免疫反应等问题。”杨延莲说,“由于要通过充分的实验来验证,因此也是真正的挑战。”

杨延莲和该论文第一作者、国家纳米科学中心毕业博士生游青(现在新加坡国立大学从事博士后研究)的学术背景为化学、药学和纳米科技专业。她们与陈小元合作,同时在研究过程中得到中国科学院生物物理研究所相关研究人员的帮助,使该研究工作中的机制验证更加严谨、扎实。

当前,动物福利广受关注,进行动物实验往往需要相关机构审批。作为国家纳米科学中心伦理委员会成员和曾经的实验动物管理委员会成员,杨延莲更加注重保护动物福利。她认为,一方面,要尽量减少实验动物数量;另一方面,免疫机理验证必须有严谨、扎实的实验支撑,一定要保证足够的统计量。

“通过优化实验设计,在确保实验效果的基础上,最大限度减少动物用量,同时降低了实验成本。”杨延莲说。

最终,研究人员发现通过靶向树突状细胞(DCs)的甲基化识别蛋白,可以有效降低树突状细胞的溶酶体蛋白酶表达,减缓集成化抗原的降解,提高了抗原交叉提呈效率。

“与无疫苗治疗组相比,抗原交叉提呈效率提高近两倍,增强了纳米疫苗的免疫效力。”游青说,“该疫苗显著抑制肿瘤增殖及肿瘤干细胞介导的肿瘤复发与转移,与无疫苗治疗组相比,肿瘤抑制率显著提高。”

具有临床转化前景

“简单来说,这是一种治疗性疫

苗。”杨延莲说。

疫苗通常面向健康人群,起到预防作用。这款疫苗虽然能像药物一样具有治疗作用,但作用机制却和疫苗相似。

“把它叫作疫苗是因为它的作用机制和预防类疫苗相似,能通过激发人体自身免疫功能达到治疗目的。”杨延莲说,“常规药物治疗时,一旦药物浓度降低,疗效就可能打折扣,而这种治疗性纳米疫苗集成了针对普通肿瘤细胞和肿瘤干细胞的抗原,通过激活免疫发挥治疗作用,因此能够长期有效。”

研究团队利用自身的纳米技术优势,把核酸和蛋白制成一种纳米结构,再把它载入纳米囊泡中,提高了载带效率。这种通过工程化改造来源细胞,并利用纳米囊泡外壳载体集成两种抗原的策略,显著提升了抗肿瘤治疗效果。

前期实验中,研究团队选择了发病率较高的乳腺癌和相对凶险的黑色素瘤。这两种肿瘤一种发生在内部腺体,一种发生在皮肤表层,因此更具代表性。

“这项研究中,不管是集成化抗原靶向肿瘤干细胞、载带小核酸的纳米囊泡技术,还是靶向调控树突状细胞溶酶体、提高抗原提呈效率等方面都非常有创意。”杨延莲说,“这是一套‘通用型’的治疗思路,对大多数肿瘤都有效,疫苗的治疗效果非常理想,因此具有良好的临床转化前景。”研究团队的下一步目标是将其做成注射类针剂,以治疗性疫苗策略惠及病患。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41565-025-01952-x>

黄麻纳米纤维素可作为微塑料的“解毒剂”

本报讯 近日,中国农业科学院麻类研究所功能因子利用与生物合成创新团队发现,黄麻纳米纤维素通过调节“菌群-甘油磷酸代谢网络”,缓解了微塑料等环境污染物诱导产生的损伤。该研究为植物源纳米纤维素作为消减环境污染伤害的天然材料奠定了理论

基础。相关研究成果发表于《美国化学会-纳米杂志》。微塑料可以通过食物链进入人体并在肠道蓄积,影响肠道微生物平衡,甚至诱发或加重结肠炎等肠道炎症性疾病,进而引发系统性健康危机。目前关于有效缓解环境污染伤害的生物制剂报道较少。

科研人员创新性利用植物源黄麻纳米纤维素有效调节了肠道微生态。研究发现,黄麻纳米纤维素能精准调控肠道核心益生菌群,重建微塑料损伤的肠道微生态平衡,缓解“菌群-肠-磷脂代谢轴”紊乱。该研究通过破解“纳米纤维素-菌群调节-损伤修复”这一分子

机制,为肠道微生态调控的健康干预提供了策略,也为将其作为一种调节菌群与修复微生态失衡的双重功能生物材料提供了有力的科学依据。(李晨 廖勇凤)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1021/acsnano.5c04210>