

# 为肿瘤疫苗装配“纳米战车”

■本报记者 张双虎

如果不幸罹患癌症,不必化疗、放疗或者手术切除,只接种几个个性化癌症疫苗,“肿瘤君”就滚蛋了。这样的场景并不是幻想。

近日,国家纳米科学中心研究员聂广军课题组和赵潇课题组合作,在个性化纳米肿瘤疫苗设计方面取得新进展。研究人员建立了一种“即插即用”型细菌外膜囊泡肿瘤疫苗平台,可快速展示肿瘤抗原并实现高效递送和免疫刺激。相关成果近日在《自然-通讯》上发表。

专家表示,这一研究成果更符合肿瘤疫苗的临床需求,将推动个性化肿瘤疫苗的发展。

## 个性化肿瘤治疗成热点

随着科学技术的迅猛发展,肿瘤治疗模式也在发生巨大转变。传统的化疗、放疗都是基于同一治疗模式,在杀死肿瘤细胞的同时,也会对患者机体正常细胞造成伤害。

特别是靶向治疗和免疫治疗技术的突破,使肿瘤精准治疗的观念逐渐深入人心。目前,以肿瘤独特的病理或代谢特征为靶点的分子靶向治疗,以继发性细胞治疗、免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗在肿瘤临床应用中正“大步向前”。虽然上述疗法根据患者的病理或分子特性进行区分,让患者获得了更多的收益,但仍然存在客观反映率低、有潜在的副作用等问题。

“恶性肿瘤是由于基因突变累积导致的细胞癌变,而每一位肿瘤患者的基因突变谱都是独一无二的,世界上没有完全相同的两片叶子,同样也没有完全相同的两个肿瘤。”聂广军告诉《中国科学报》,“因此,为每个患者制定个性化的治疗模式,是未来肿瘤治疗的发展方向。”

随着生物信息学和肿瘤学,特别是免疫学领域的技术进步,人们发现,这些突变基因会导致肿瘤细胞中存在大量异于正常细胞的多肽序列,其中一些具备潜在激活免疫系统的能力,被称为肿瘤抗原。

利用肿瘤抗原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,这种治疗模式称为治疗性肿瘤疫苗。

2017年,美国 Dana-Farber 癌症中心和德国美因茨大学的两个研究团队在《自然》发表“背靠背”文章,宣告在肿瘤疫苗领域取得重大突破。两个团队通过生物信息学手段,预测可能的肿瘤抗原

## 9周龄婴幼儿需接种肺炎球菌结合疫苗

疫苗是预防和控制传染病最经济有效的手段之一,也是保护儿童健康的一项重要措施。肺炎球菌疾病目前是威胁婴幼儿健康的头号杀手,2岁以下婴幼儿更是肺炎球菌性疾病高危人群。

肺炎球菌性疾病是由肺炎球菌所引发的非侵袭性和侵袭性疾病。由于肺炎球菌可侵入人体多个部位,当细菌穿越黏膜屏障后,可引起中耳炎、鼻窦炎等非侵袭性疾病;当细菌直接进入血液后,则可导致脑膜炎、菌血症、败血症等严重的侵袭性疾病,病情严重的患儿还会留下耳聋、瘫痪、智力低下等后遗症,严重威胁儿童的生命健康。

数据显示,75%侵袭性肺炎球菌疾病和83%肺炎球菌脑膜炎患者为2岁以下儿童,8.7%~52.4%肺炎患者为6月龄以下婴儿。

为婴幼儿接种肺炎球菌疫苗“青味”低龄儿童?成都市妇女儿童中心医院主任医师张国旗解释称,2岁以下婴幼儿的免疫系统尚未发育成熟,其出生自带的母传抗体在6~14周时就开始逐渐衰减,到6月龄时几乎消失殆尽,是细菌和病毒入侵的高危时期,也是“免疫力的空窗期”。

而婴幼儿通过接种肺炎球菌结合疫苗,就能够获得针对肺炎球菌的免疫力。为此,张国英建议,家长在孩子6周龄时就给孩子接种肺炎球菌结合疫苗,在6月龄前完成基础免疫,12~15月龄完成加强针接种,尽早接种,尽早获得免疫保护。

中华预防医学会副会长杨辉中表示,婴幼儿群体是肺炎球菌性疾病的高发和易感人群,世界卫生组织(WHO)已将肺炎球菌性疾病列为“极高优先级”使用疫苗预防的疾病。因此,广大家长要树立“预防先行”的意识,提高儿童的疫苗接种率,将预防传染病的关口前移,为孩子建立牢固的免疫屏障,远离肺炎球菌性疾病的侵袭,为家庭和社会减少不必要的医疗支出。(李惠钰)



聂广军(左)指导学生做实验。受访者供图

后,分别开发出了以多肽片段和 mRNA 为基础的肿瘤疫苗,并在晚期黑色素瘤患者治疗中取得了令人振奋的效果。

“此后,这个领域每年都有重要进展和高水平文章发表,这个方向将来肯定会有大的突破。”赵潇对《中国科学报》说,“即使同一种癌症,患者的新生抗原组织也不同,疫苗疗法是真正需要个性化施治的领域。如果能够针对每位患者的突变基因开发出特异性的治疗手段,将真正实现肿瘤个性化治疗。”

据了解,目前全球正在开展的肿瘤疫苗临床试验有200多项。把以每一位患者独特的突变基因谱为靶点的治疗性肿瘤疫苗,已成为个性化肿瘤治疗领域中的研究热点。那么,如何发展和优化治疗性肿瘤疫苗的通用平台技术,便成为亟待解决的瓶颈问题。

## 构建“即插即用”型平台

在实际应用中,单独使用肿瘤抗原作为疫苗时,其免疫原性(引起免疫应答的性能)较低,不足以激活有效的抗肿瘤免疫反应。

“一个高效的肿瘤疫苗,往往需要免疫佐剂和纳米递送载体增强肿瘤抗原的免疫原性。”赵潇说,“免疫佐剂的功能是刺激天然免疫系统,进而辅助增强针对肿瘤抗原的特异性免疫。而纳米载体的递送利用免疫细胞对纳米尺度颗粒物

的天然摄取习性,能提高和协调免疫系统对肿瘤抗原的摄取、处理和递呈能力。”

目前,肿瘤疫苗载体的发展趋势是将纳米载体和免疫佐剂融为一体,从而减少额外成分和混合步骤,进一步提高免疫激活效能。

基于载体佐剂一体化的理念,研究团队选择了一种来源于细菌的天然纳米载体——细菌外膜囊泡(OMV),并对其进行人工改造,从而构建出一种基于OMV的“即插即用”型个性化肿瘤疫苗平台技术。

“有别于传统的以化学合成作为驱动的纳米疫苗载体构建,我们从机体识别细菌并产生免疫的自然现象中获取灵感,利用基因工程等生物技术,将细菌分泌的天然纳米颗粒 OMV 开发为肿瘤疫苗载体。”该论文共同作者之一、国家纳米科学中心副研究员赵瑞芳告诉《中国科学报》。

作为一种细菌分泌的天然纳米颗粒,OMV 选择性地富含细菌来源物质,能够有效激活天然免疫信号通路,其本身就具有佐剂效应。OMV 的尺寸颗粒效应和外源身份使其能够快速地被免疫细胞识别摄取,有效地将抗原呈递和免疫激活协同。而且,通过细菌发酵等技术手段,能够轻松地大批量获取 OMV,解决了化学合成疫苗载体(合成脂质体、聚合物)合成组装复杂以及生

产过程长等问题。

“这些优点说明,OMV 是一种极具应用潜力的个性化肿瘤疫苗纳米载体。目前,关于 OMV 作为疫苗载体应用的研究主要集中于病原微生物的预防性疫苗,此次研究首次将其应用于治疗性肿瘤疫苗。”赵潇说,“作为疫苗载体,OMV 可依赖其尺寸优势实现淋巴结的高效引流,还具备免疫佐剂功能激活多种天然免疫通路,最终在多种临床前肿瘤模型中,展示出强烈的抗肿瘤免疫反应。这相当于为疫苗装配了精准‘打击’肿瘤细胞的‘战车’。”

## 进入“单病人”时代

在如何把肿瘤抗原快速便捷地加载到疫苗载体这一问题上,研究人员采用一种“分子胶水”技术改造 OMV。他们通过基因工程技术,将多肽分子胶水的一端融合表达在 OMV 表面,另一端作为标签与肿瘤抗原连接在一起,两者混合后即可发生快速的共价连接,从而实现肿瘤抗原在 OMV 上的快速灵活展示。

“我们在实验中也验证了这种展示的效率 and 展示后免疫激活的效果。”赵潇说,“这主要有两个创新点,一是这种生物理念的肿瘤疫苗载体构建方式;二是‘即插即用’式的肿瘤抗原展示方式,这大大缩短了整个过程进度。”

研究人员介绍,未来患者可以通过基因测序,生物信息技术手段找到自己自己的肿瘤抗原,然后针对这些抗原的特性,利用该载体快速生产出负载抗原的疫苗,满足每位患者特殊的需求。

“它的效果可能比那种广谱的治疗,甚至之前那种靶向治疗都好,这才是真正意义上的个性化精准治疗。”赵潇说。据悉,下一步,该团队将进行激活免疫通路的机制解析,进一步提升这种免疫刺激的效果和稳定性,同时进行稳定化生产的工艺开发。

“这种‘即插即用’型 OMV 纳米肿瘤疫苗平台,更符合复杂多变的肿瘤抗原的临床需求,将极大推动个性化肿瘤疫苗的发展。”聂广军说,“未来,利用这种全新的肿瘤抗原负载模式,有望形成针对不同患者的特异性肿瘤抗原谱,合理选择和搭配疫苗靶点,按需生产个性化疫苗,推动肿瘤疫苗进入‘单病人’时代。”

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22308-8>

# 淋巴瘤患者有了“全流程服务”

■本报记者 张思玮

相关数据显示,淋巴瘤是中国死亡率最高的十大恶性肿瘤之一,每年新增约9.3万淋巴瘤确诊者,超过5万人死于这种癌症。

但随着诊疗技术的发展,淋巴瘤已非不治之症,新靶向疗法及多种免疫疗法的问世,大大提高了患者的生活质量。

特别是去年12月25日,国家药品监督管理局批准诺诚健华自主研发的首款新药——新型布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂宜诺凯(奥布替尼)上市,为淋巴瘤患者提供了更优的选择。

“BTK 是一个不受蛋白酪氨酸激酶,是 B 细胞淋巴瘤细胞增殖及存活的重要调节剂。BTK 抑制剂能阻断 B 细胞受体诱导的 BTK 活化及下游信号通路,从而抑制 B 细胞淋巴瘤的生长和促进细胞凋亡。”苏州大学附属第一医院血液科主任吴德沛认为,以 BTK 抑制剂为代表的靶向治疗药物开启了淋巴瘤治疗的新时代。

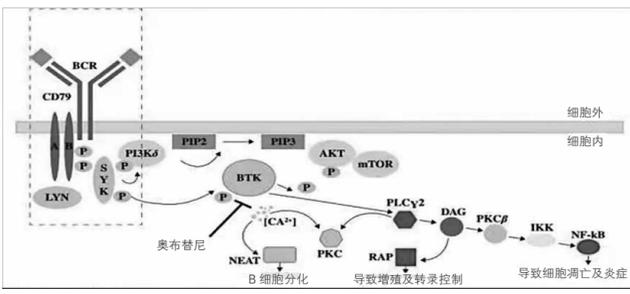
但如何才能让更多的患者享受到创新药带来的福利呢?

为此,前不久,诺诚健华、腾讯云医及思派健康科技在北京达成战略合作,三方将在创新药领域进行全面、深入的合作,不断推进基于互联网的肿瘤管理创新解决方案,共同构建更完善的医患管理体系,实现药品便捷可及,服务更多中国患者。

## 新药具有更好疗效

采访中,记者了解到,现有的 BTK 抑制剂中,由于药物靶点选择不够精准,尚存在 BTK 靶点占有率个体间差异较大、脱靶效应等问题,临床迫切需要更有效安全的 BTK 抑制剂,满足患者治疗需求。

“而奥布替尼有更精准的靶点选择性,通过对分子结构的优化,使其在已有 BTK 抑制剂中拥有更卓越的激酶选择性。在对 456 种激酶的 K1-NOMEScan 检测中,奥布替尼仅对 BTK 有明显的抑制作用,而对其他激



奥布替尼在 B 细胞恶性肿瘤中的作用机制。

酶并无明显抑制作用,这将大大减少导致治疗中止的非靶向副作用。”诺诚健华联合创始人、董事长兼 CEO 崔霁松说。

在去年第 62 届美国血液学协会(ASH)年会上,有关奥布替尼的临床试验数据显示,在针对复发/难治性套细胞淋巴瘤(MCL)和复发/难治性慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小细胞白血病(SLL)的临床研究中,奥布替尼均显示了良好的总缓解率 and 安全性。

并且,“奥布替尼在治疗复发/难治性套细胞淋巴瘤患者方面显示出持续的疗效,安全且耐受性好。高靶点选择性带来的更高安全性以及每日给药方案的便利性,将有助于该款新药成为 B 细胞恶性肿瘤的有效治疗选择。”北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科主任、大内科主任朱军表示。

## 满足患者全程诊疗需求

当前,随着互联网+医疗的发展,越来越多的患者更愿意采用在线复诊、网络购药、病情回访等。据《2020 年中国互联网+医疗行业研究报告》显示,41.6%的受访者在有疾病管理需求时,更倾向于应用线上医疗。

鉴于此,此次战略合作既为医生提供了线上问诊的便利,实现医疗资源的全国配置,又大大节约了患者的

诊疗成本。同时,合作还推动了优化国家医疗资源的进程,打通互联网+复诊随访+送药上门的闭环,实现线上问诊、续方开药、线上审方、线上缴费、药品配送等线上“一站式、零接触、简流程”互联网医疗服务。

“这将大大满足患者购买创新药的便利性,提升药品可及性。”崔霁松说,诺诚健华在恶性肿瘤和自身免疫性疾病领域开发了 10 多款候选药物,逐渐形成创新药物梯队以满足相应的医疗需求。

腾讯医疗副总裁张猛表示,腾讯云医致力于为广大医生打造云上一站式工作台,帮助医生提高工作效率,改善患者就医体验。“通过此次合作,希望为淋巴瘤患者和医生提供更好的连接,实现线下诊疗之外的线上服务延伸。”

“三方合作将做好医患管理全程服务,更重要的是提高患者用药便利性,显著提升患者对创新药物的可及性,我们将继续探索创新模式,帮助更多患者更快、更好地获得创新药品。”思派健康科技创始人、CEO 马旭广表示,思派健康科技已经建立覆盖全国的特药服务网络,提供完善供应链的配送和冷链运输能力,能够实现药品对温度的特殊要求,从而满足医生患者需求,完成线上需求的具体落地,最终把药品送到患者手中。

## 新知

致幻剂在治疗抑郁症和创伤后应激障碍等神经精神疾病方面具有前景。然而,由于它们的幻觉副作用,一些研究人员正试图找出既能提供致幻益处又不会引起副作用的药物。

在日前出版的《细胞》上,研究人员发文称,他们开发出一种名为 psychLight 的遗传编码荧光传感器,并识别出了一种候选药物。这种传感器可以通过指示化合物何时激活血清素 2A 受体,筛查产生幻觉的可能性。

“长期以来,血清素再摄取抑制剂一直被用于治疗抑郁症,但我们对其机制知之甚少。它就像一个黑匣子。”美国加州大学戴维斯分校医学院生物化学与分子生物学系副教授、论文作者 Lin Tian 说,“当动物学习或受到压力时,这个传感器允许我们实时成像血清素动态,并可视化目标化合物和受体间的相互作用。”

Tian 实验室与加州大学戴维斯分校化学系助理教授 David E. Olson 实验室进行了合作,后者专注于药物研发。“这篇论文是一项特别的合作成果。”Olson 说,“我的实验室对血清素 2A 受体非常感兴趣,它是致幻剂和经典抗精神病药物的靶标。Tian 的实验室在开发血清素等神经调节物质传感器方面处于领先地位。我们一起解决这个问题非常有意义。”

专家认为,与现有药物相比,使用致幻剂的一个好处是,它们能促进神经的可塑性,即允许大脑自我重组。如果这种方法被证明是有效的,那么这种药物就可以单次或少量服用,而不必无限期服

用。但研究人员不知道患者能否在不经历“迷幻之旅”的情况下获得神经可塑的全部好处。

在论文中,研究人员指出,他们使用 psychLight 识别出一种名为 AAZ-A-154 的化合物,这是一种以前从未研究过的分子,它可能作用于大脑的有益通路,而不会产生幻觉。

“迷幻药的一个问题是,需要一个医疗团队的密切指导和监督,而一种不会引起幻觉的药物可以在家里服用。”Olson 说。

血清素 2A 受体也被称为 5-HT2AR,属于 G 蛋白偶联受体(GPCRs)。“超过 1/3 的美国食品药品监督管理局批准的药物靶向 GPCRs,所以这种传感器技术对药物开发具有广泛的影响。”Tian 说,“国立卫生研究院‘大脑计划’的特殊资助机制也允许我们采取一种有风险和激进的方法开发这项技术,这为发现更好的、没有副作用的药物和研究大脑中的神经化学信号打开了大门。”(唐凡)

相关论文信息:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.043>

## 研究发现一种无副作用的类致幻剂药物

用。但研究人员不知道患者能否在不经历“迷幻之旅”的情况下获得神经可塑的全部好处。

在论文中,研究人员指出,他们使用 psychLight 识别出一种名为 AAZ-A-154 的化合物,这是一种以前从未研究过的分子,它可能作用于大脑的有益通路,而不会产生幻觉。

“迷幻药的一个问题是,需要一个医疗团队的密切指导和监督,而一种不会引起幻觉的药物可以在家里服用。”Olson 说。

血清素 2A 受体也被称为 5-HT2AR,属于 G 蛋白偶联受体(GPCRs)。“超过 1/3 的美国食品药品监督管理局批准的药物靶向 GPCRs,所以这种传感器技术对药物开发具有广泛的影响。”Tian 说,“国立卫生研究院‘大脑计划’的特殊资助机制也允许我们采取一种有风险和激进的方法开发这项技术,这为发现更好的、没有副作用的药物和研究大脑中的神经化学信号打开了大门。”(唐凡)

相关论文信息:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.043>

## 医讯

### 分子影像远程互联融合创新中心在沪成立

本报讯 近日,复旦大学附属中山医院作为牵头单位,与联影集团共同合作的分子影像远程互联融合创新中心在沪揭牌,10 家全国基层医院成为首批“分子影像远程互联融合创新中心成员单位”,中心下设的“联核”云平台亦同时发布。

今后,通过业界首创的“联核”云平台,成员单位的疑难病例可实时上传,患者能在家门口享受国内核医学领域顶级专家的云端诊断。不仅如

此,“联核”云平台还可提供云端业务协作、云端教育培训、多中心科研等服务,为核医学从业人员,特别是复合型核医学人才优质培养提供了新模式。

据悉,通过“联核”云平台,中山医院核医学科可链接 9 省 10 市,远程高效赋能基层医院,提升基层医生诊断及临床服务水平,未来将实现与更多医疗机构的云端链接。(金晓璐 黄辛)

### 高能医生儿科科普大赛落幕

本报讯 近日,“釜星关爱,成长更给力”高能医生儿科科普大赛全国总决赛落下帷幕。经过专业评审团评审,来自福建医科大学附属福州儿童医院、国家卫生健康委儿童医学中心、南京市儿童医院的黄懿扬、天津市妇女儿童保健中心的汤洁洁以及上海交通大学医学院附属新华医院的方芳分别荣获二等奖。

本次大赛评审团由上海交通大学

医学院附属新华医院教授蔡威、四川大学华西第二医院教授毛萌、复旦大学附属华山医院教授张文宏等 8 位知名医院的教授组成,评审员从儿科知识专业度、科普专业度与技巧等多维度对进入总决赛的选手做出点评。赛后,专家和嘉宾们围绕“共襄儿科科普盛举,助力健康中国 2030”这一主题举行圆桌会议,展开交流对话。(赵广立)

### 中国医院院长大会在青岛举行

本报讯 近日,第十一届中国医院院长大会在青岛开幕,与会专家学者就公立医院增效、科研立项与成果转化、智慧医疗等问题展开讨论,为医院发展和改革建言献策。

本届院长大会由国家卫生健康委体制改革司、国家卫生健康委医政医管局、国家卫生健康委医政医发研究中心等单位指导,由《中国医院管理》杂志、青岛大学附属医院主

办。大会以“医心·医路—学习创造未来”为主题,旨在将时下稳步推进的公立医院改革与不断更新发展的社会管理创新理念进一步结合,实现会议主办方与各参与方的全面资源整合、资源共享和信息对接,推动产、学、研、医、用各环节向纵深发展,多角度、多维度助力新医改。大会共设 1 个主论坛、35 个分论坛、80 个展位。(廖洋)

### 圆心科技牵手基石药业共推抗肿瘤药可及性

本报讯 为提高上市新药、特药的用户可及性,近日,北京圆心科技集团有限公司(以下简称圆心科技)与基石药业在上海举行战略合作签约仪式,双方将共同探索互联网+医疗生态服务等创新,通过互联网技术推进肿瘤精准治疗用药、高保等服务,提升患者的用药可及性。

根据约定,双方将通过创新商保等服务,为患者提供基石药业今年 3 月获批的两款创新药物。这两款新药分别为中国第一个获批上市的选

择性 RET 抑制剂(普拉替尼胶囊)和中国首个获批的针对 PDGFRA 外显子 18 突变型 GIST 的精准治疗药物(阿伐替尼片)。

基石药业中国区总经理赵萍表示,希望通过整合多方资源,共建创新药生态体系,为患者提供专业且可负担的医疗服务。圆心科技董事长兼 CEO 何涛则表示,未来双方将在互联网+医疗健康领域进一步深度合作,建设多层次保障体系,减轻患者经济负担。(赵鲁)