



能对抗20种流感病毒 通用流感疫苗来了?

新华社
科技日报

冬季是流感高发期,我们每年都需要打不同的流感疫苗,以应对当年的流感流行毒株,而研发通用流感疫苗一直是科学家们努力的方向。

日前,美国科学家开发出一种基于信使核糖核酸(mRNA)技术的实验性通用流感疫苗。在动物试验中,这款疫苗可诱导小鼠和雪貂对所有20种已知的甲型和乙型流感病毒毒株产生抗体反应。相关研究成果刊发于《科学》杂志。

近日,记者就通用流感疫苗的有关问题采访了南开大学药物化学生物学国家重点实验室助理研究员张楠博士以及南开大学生命科学学院的郭宇教授。

一支疫苗 预防多种流感病毒

“流感是流行性感冒的简称,是由甲、乙、丙三型流感病毒分别引起的一种急性呼吸道疾病。流感病毒最大的特点之一就是能够通过病毒毒株之间的重组,形成所谓的‘抗原漂移’现象,因此,每一年的流感病毒毒株均可能与上一年不同。”郭宇介绍,流感病毒容易发生变异、传染性强、人群普遍易感,因此发病率高,在全世界曾引起多次暴发性流行,是全球关注的重要公共卫生问题。

统计数据显示,流感每年在全球可导致重症病例300万~500万例,死亡病例29万~65万例。我国卫健委的年度传染病数据显示,在2011—2020年这十年间,中国流感患病人数为760万人,死亡人数为666人,总体死亡率是十万分之八点八。

目前普通流感疫苗主要有三种类型,分别是全病毒灭活疫苗、裂解疫苗、亚单位疫苗。其中根据包含流感病毒毒株的个数不同,

普通的流感疫苗还可以分为三价和四价。“只有三价和四价流感疫苗远远不够,目前已知的有20多种甲型和乙型流感病毒亚型。”张楠说。

如果能研制出通用流感疫苗,那么就可以不用每年都花费大量人力物力去基因重组和驯化新的流行毒株,而接种者也可以实现接种一次,预防多种变异流感病毒毒株。

“相比于普通流感疫苗,通用流感疫苗最突出的优点是能够预防多种流感病毒的感染,不需要每年预测当年的流行流感病毒毒株。”张楠介绍,另外通用流感疫苗免疫效力相对于普通流感疫苗效力增强,且能持续较长的保护效力;在制备工艺方面,普通流感疫苗利用鸡胚进行制备,生产时间长且可能存在传代过程发生突变,而通用流感疫苗可采用重组蛋白、病毒载体、病毒样颗粒、mRNA等新型制备方式,可缩短疫苗制备时间。

通用流感疫苗 研发获新进展

初步动物试验数据显示,美国和加拿大研究人员正在研发的一种流感疫苗能够诱导小鼠和貂对目前已知的全部20种甲型和乙型流感毒株亚型产生抗体反应,从而为开发通用型流感疫苗带来希望。

由于流感病毒具有高度易变性和不可确定性,为使疫苗更有效,流感疫苗所含病毒组份需要定期替换。世界卫生组织每年会基于流感病毒监测数据,预测下个流感季可能流行的毒株,就疫苗构成提出建议,指导相关疫苗生产。不过,世卫组织预测的毒株数量有限,且不能100%保证准确。

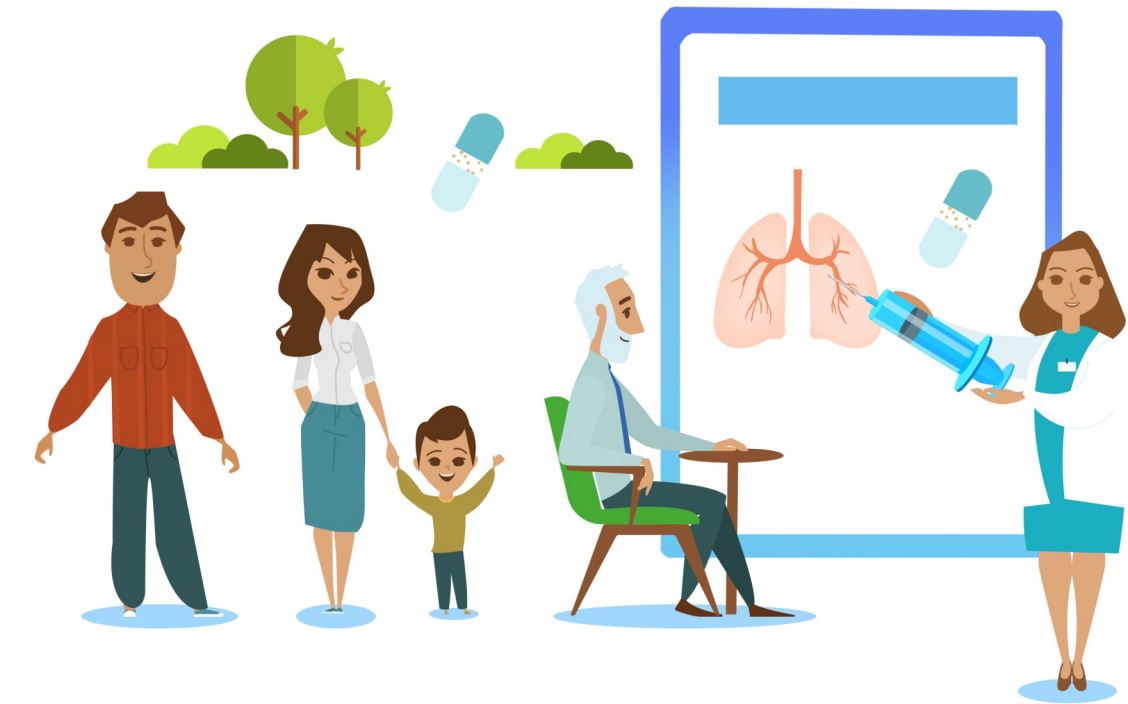
美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院研究人员在最新一期《科学》期刊刊载的论文中写道,他们研发的疫苗使用mRNA技术,其包含的mRNA分子能够给目前

已知的全部20种甲流和乙流亚型毒株蛋白质片段编码。在动物试验中,疫苗进入受体后,可诱导细胞制造出流感病毒表面血凝素蛋白的复制品,诱发机体产生记忆免疫反应,从而起到显著减少重症和死亡病例的作用。

小鼠试验显示,小鼠接种完两剂疫苗后,体内产生了针对上述20种流感毒株的特异性抗体,且抗体在4个月内处于稳定状态。即使它们接触的毒株与制造疫苗所用毒株不同,疫苗也能显著减轻症状并大幅降低死亡率。

研究人员在貂身上测试新疫苗,得到了类似结果。

依据媒体说法,这款通用疫苗如果研制成功,并不意味着可以终结流感季节性流行,但世卫组织将从此不必每年预测新的流行毒株。



以多种研究策略设计通用流感疫苗

张楠认为,研究通用流感疫苗的难点在于抗原靶点的选择,以及对疫苗效力的评估。

据全球通用流感疫苗开发基金会统计,截至2022年12月20日,全球已经有129款通用流感疫苗在临床前研究阶段,28款进入临床阶段,其中有5款进入临床Ⅲ期试验。这些在研的通用流感疫苗主要有基于血凝素蛋白HA、神经氨酸酶NA和M2中高度保守表位设计的流感疫苗,以及基于病毒内部蛋白(NP、PA、PB1、PB2和M1)诱导的T细胞免疫反应设计的流感疫苗。

目前HA已成为开发通用流感疫苗的主要靶点之一。“HA是流感病毒包膜上的三聚体糖蛋白。HA从结构上可分为头部和茎部两部分。通常茎部较头部更为保守,它对病毒附着和进入细胞至关重要,是疫苗诱导的保护性免疫的主要靶点。”张楠说,HA头部上也存在交叉反应表位,可以提供对异亚型(不同HA和NA亚型内的其他流感病毒毒株)的保护作用。目前已有几种基于HA的通用疫苗研发策略。

NA是流感病毒的另一种表面糖蛋白,它对促进

病毒从宿主细胞中释放起重要作用。“NA一直是抗病毒药物开发的重要靶点,然而在疫苗研发中常被忽略。最近,NA被认为是通用流感疫苗潜在目标靶点。”张楠说。研究表明,对NA的免疫反应能够限制病毒传播,降低疾病的严重程度。“虽然NA也能发生抗原变异,但变异频率比HA观察到的要慢得多。鉴于NA的相对保守性与广泛的交叉反应性,科研人员已经开发了几种针对NA的潜在疫苗。”张楠表示,随着对NA和NA特异性抗体定量检测方法的建立,人们越来越认识到NA

作为通用疫苗靶点的巨大潜力。

M2是流感病毒的一种膜蛋白,对HA的成熟和病毒RNA的释放至关重要。M2胞外结构域(M2e)是M2蛋白暴露在病毒表面的部分,M2e特异性抗体已在动物研究中显示出保护作用。张楠介绍,单独的M2e疫苗有效性仍然有限,但有研究发现,通过将M2e疫苗与其他疫苗(如LAIV和HA VLP)相结合,可增强疫苗保护效力。

除上述三个靶点外,基于病毒内部蛋白诱导T细胞免疫反应,也是设计通用流感疫苗的有效途径。

对其他疾病的疫苗研发有借鉴意义

目前,中国科学院、中国疾病预防控制中心、复旦大学、重庆医科大学、厦门大学、西南交通大学、河南省农业科学院、华中农业大学、吉林大学等科学研究机构,选择不同的研究方法对通用流感疫苗进行临床前研究。

国外已经研制出多种针对流感病毒不同靶点的候选通用疫苗,且在动物模型中以及临床阶段均显示出良好的安全性和免疫原性。

美国国家过敏和传染病研究所在一次关于“开发流感通用疫苗的途径”的研讨会中,确定了流感通用疫苗的合理目标:在所有人群中对第1组和第2组甲型流感病毒引起的症状性疾病具有大于等于75%的保护作用,并且持续12个月。“因为所有主要的大流行都源于甲型流感病毒毒株,它会导致严重的季节性发病率和死亡率。”张楠说,“但是乙型流感也

可引起严重的季节性疾病,所以理想状态下的通用流感疫苗应该是可以对大多数季节性、漂移性和大流行性毒株(包括甲型和乙型流感病毒毒株)有效,并能维持较长时间。”

“虽然通用流感疫苗在科研上取得了不少突破,但是何时能够上市仍不能确定。”张楠表示,因为疫苗研发之后还需要严格的临床试验和全方位的评估,这些都需要时间,但

是随着国内外研究团队研究的不断深入和研究团队之间的信息共享,相信通用流感疫苗未来可期。

此外,对通用流感疫苗的研究和开发,对其他同样由多种亚型毒株引发的疾病的疫苗研发有重要参考意义,例如现在流行的新冠病毒,毒株变异速度也很快,若能研发出通用流感疫苗,将对新冠通用疫苗的研发有很强的指导意义。