



2北京日报

世界卫生组织最新数据显示,预计到2050年,全球癌症每年新发病例数将超过3500万。无论癌症采用何种方式治疗,都可能遭遇复发和转移,其根源在于肿瘤干细胞。如同人体干细胞一样,肿瘤干细胞也有自我更新和无限增殖的能力,只要时机恰当,就会让癌症死灰复燃。近日,中国科学家联合新加坡科学家在《自然-纳米技术》期刊上公布研究成果:成功构建出一种纳米疫苗,为清除肿瘤干细胞,抑制肿瘤复发、转移提供了新策略。那么,肿瘤干细胞为何不好对付?纳米疫苗能带来攻克多种癌症的希望吗?目前有哪些癌症疫苗研发方向值得关注?一起来看看专家是怎么说的。



唐昊制图

焦点一: 肿瘤干细胞为何难对付?

肿瘤细胞分为两大类,一类是肿瘤细胞,另一类是肿瘤干细胞,又称癌干细胞。其中,肿瘤干细胞具有无限增殖潜能,以及自我复制和多细胞分化能力。这类细胞不仅可以发展成癌症,当其由肿瘤组织脱落进入循环系统后,还可通过上皮-间充质转化和免疫逃逸转移到远端,造成肿瘤转移。在不同类型的肿瘤中,都有肿瘤干细胞的存在,无论通过体内还是体外培养,都能分化形成新的肿瘤。

肿瘤干细胞的另一个特点是具有耐药性。过去的研究发现,肿瘤细胞内含有三磷酸腺苷结合盒转运蛋白,能利用水解三磷酸腺苷的能量将多种分子,如药物分子以主动转运的方式跨膜从细胞内转运到细胞外,从而形成耐药性。而肿瘤干细胞内有高水平的三磷酸腺苷结合盒转运蛋白,因此比一般肿瘤细胞更能抵抗多种药物的杀伤力。

肿瘤干细胞还会利用细胞静止期、信号转导通路调控和强大的DNA修复能力,以及抗细胞凋亡作用等机制,形成更强的耐药性。因此,癌症患者接受化疗和放疗后,即便绝大部分肿瘤细胞被杀死,但具有高度耐药性的肿瘤干细胞仍然可能存活,隐藏在体内继续富集并增殖分化,伺机而动。

种种情况表明,肿瘤干细胞是肿瘤发生、耐药、复发和转移的根本因素,也是导致肿瘤治疗失败的重要原因。因此,当前科学家对治疗癌症的思路主要有两种:一是寻找肿瘤干细胞特异的表面标志蛋白,将之作为研发靶向肿瘤干细胞药物的突破口;二是研发疫苗以刺激机体免疫系统,让后者抑制肿瘤干细胞的复活、生长甚至完全杀灭,就有可能治愈癌症。

焦点二: 纳米疫苗能带来攻克多种癌症的希望吗?

科学家认为,研发特定肿瘤疫苗来刺激人体免疫系统,让其识别和追杀肿瘤干细胞,是可以实现的。

近日,国家纳米科学中心杨廷莲研究员团队联合新加坡国立大学陈小元教授团队在《自然-纳米技术》期刊上发表论文,描述他们构建了一种表观遗传调控抗原集成化仿生纳米疫苗。简单来说,这种疫苗能解决癌症抗原递送与提呈效率的关键难题,从而有利于激活免疫系统,攻击癌细胞。

抗原递送与提呈简称抗原递呈,是指免疫细胞将抗原片段如癌细胞的片段呈递给其他免疫细胞,让后者能够识别并采取免疫行动的过程。这个过程对于启动和调节适应性免疫反应至关重要,主要由抗原递呈细胞(APC)来完成。因为抗原递呈细胞能够摄取、加工处理抗原,并将处理后的抗原递呈给T细胞(人体免疫系统中的关键淋巴细胞)。

杨廷莲团队在2021年就发现,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(人工合成),能同时促进免疫系统对肿瘤细胞和肿瘤干细胞进行免疫清除。纳米囊泡是由细胞分泌或人工合成的直径在30纳米至150纳米的膜泡结构,具有物质运输、细胞间通讯及药物递送等功能,广泛存在于动植物细胞及生物技术应用中。此后的研究进一步表明,通过靶向树突状细胞的甲基化识别蛋白,可以降低集成化抗原的降解(相当于增加了抗原浓度),从而提高靶向树突状细胞的抗原交叉递呈效率。

由于既降低了集成化抗原的降解,又提高了抗原交叉递呈效率,抗原集成化纳米疫苗的免疫效力得到显著提高。动物试验表明,与无疫苗治疗组相比,该纳米疫苗对肿瘤的抑制率提高了5倍至7倍。

研究团队选择的是发病率较高的乳腺癌和相对凶险的黑色素瘤作为抗原。这两种肿瘤一种发生在内部腺体,一种发生在皮肤表层,具有广泛的代表性。这意味着,抗原集成化纳米疫苗对很多肿瘤都可能有效,具有良好的临床转化前景。研究团队的下一步目标是将疫苗做成注射类针剂,来治疗癌症。

苗,为清除肿瘤干细胞,抑制肿瘤复发、转移提供了新策略
中国科学家联合新加坡科学家成功构建出一种纳米疫苗

纳米疫苗是抗癌全明星吗?

焦点三: “预防”疫苗与“治疗”疫苗谁更有前景?

如今,研发疫苗已成为防治癌症的主流策略,但在战术上还需要细致落实。癌症疫苗有多种分类,根据防治目标可分为预防性疫苗和治疗性疫苗。

癌症预防性疫苗与其他疾病的预防性疫苗一样,是在疾病发生之前进行的预防。而癌症治疗性疫苗是在癌症发生后,通过疫苗激发和增强机体免疫系统的攻击力来抗御肿瘤。前面介绍的中国和新加坡研究人员研发的抗原集成化纳米疫苗就是一种治疗性疫苗。

无论研发哪一类疫苗,首先都要获得诱发疾病的病原体部件,即抗原。对于癌症来说,有两大类抗原可以用来研发疫苗,一是引发特定癌症的病原体,二是癌细胞本身。

总的来看,研发预防性疫苗的困难主要集中在两个方面。首先,癌症种类繁多,大分类包括癌、肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤和白血病等。其次,诱发癌症的病因多种多样,其中的生物性诱因很难确定。

从这个角度来说,以癌细胞本身作为抗原来研发疫苗,如研发治疗性疫苗,或许更容易。2024年美国癌症研究协会公布了全球最有希望的10款癌症疫苗,治疗性疫苗占大多数,其中的mRNA疫苗又占了多数,包括mRNA胰腺癌疫苗、mRNA黑色素瘤疫苗、mRNA肺癌疫苗等。

mRNA全称为信使核糖核酸。癌症mRNA疫苗的原理在于,当编码肿瘤抗原的mRNA进入人体后,体内的模式识别受体识别mRNA及其递送载体为外源物质,然后激活抗原递呈细胞,将mRNA翻译为抗原蛋白。这些蛋白被加工成抗原表位(可被免疫系统尤其是抗体、B细胞或T细胞识别),促使机体分化出细胞毒性T淋巴细胞,得以直接杀伤肿瘤细胞。

焦点四: “纳米”与“mRNA”联手抗癌效果更好吗?

随着精准医学和生物信息学技术的发展,免疫治疗为癌症治疗开辟了新方向,癌症治疗性疫苗也愈加受到青睐。

癌症mRNA疫苗具有多种优势和重要性,是现在和未来极具潜力的疫苗产品。首先,mRNA疫苗(包括药物)具有研发周期短、安全、高效和可大规模生产等优势。其次,它具有双重免疫机制,mRNA编码的抗原能够激活适应性免疫(获得性免疫或特异性免疫),同时mRNA本身可以激活固有免疫(先天免疫)。第三,mRNA疫苗疗效较好,患者的耐受性也较好。

当然,癌症mRNA疫苗也面临诸多挑战。一是缺少试验模型,如人源化小鼠模型不能完全替代人类细胞,需要采用患者来源的肿瘤异种移植模型和3D类器官模型。二是肿瘤的异质性会导致对mRNA疫苗的耐受性和免疫逃逸。

胰腺癌被称为癌王,确诊时大多已转移,5年生存率在12%以下。美国纪念斯隆凯特琳癌症中心研发的胰腺癌mRNA疫苗成功唤醒了长期沉默的免疫细胞群,16名接受疫苗试验治疗的胰腺癌患者有半数实现3年无复发,最长生存者已跨越4年大关,而且他们体内的抗癌T细胞还被预测能继续发挥数十年的功能。现在,该mRNA疫苗已提出3期临床试验申请。

需要说明的是,无论是哪种疫苗,都需要有载体运载。癌症mRNA疫苗虽然是一种安全高效的新型疫苗,但比较脆弱,容易受体内环境的影响而降解,其传递受到多重障碍的限制。而纳米技术可以让mRNA不被降解,且能通过淋巴管将mRNA传递到淋巴结。其中,脂质纳米聚合物就是一种比较好的载体。

国内外的研究已表明,使用纳米脂质体来提高癌症抗原递呈效率的mRNA疫苗,能够产生较好的治疗效果,还能长期保持机体强大的免疫力。可以预见的是,“纳米”与“mRNA”强强联手将促成一种新技术,成为防治癌症研究领域一颗冉冉升起的新星。