

## 高效手性纳米免疫佐剂研发取得新突破

当前,人类疫苗研发主要采用以铝盐为基础的佐剂。铝佐剂的应用历史已有近百年,其与人体免疫系统之间的作用机制尚不完全清楚。铝佐剂的重要缺陷是无法有效激活细胞免疫应答,以其为佐剂的疫苗抗病毒感染效果非常有限;而且铝佐剂与抗原复合制备疫苗,冻融后易沉淀,疫苗活性大幅下降,给疫苗制剂运输造成很多困难。近年来,铝佐剂导致儿童自闭症、皮肤淋巴组织增生症等负面作用屡屡被报道。

2022年1月19日,江南大学胥传来研究团队在国际顶尖期刊《Nature》正刊以长文(Article)形式发表题为“Enantiomer-dependent immunological response to chiral nanoparticles”的研究论文([www.nature.com/articles/s41586-021-04243-2](http://www.nature.com/articles/s41586-021-04243-2))。研究揭示了独特的手性纳米免疫佐剂能均衡介导体液免疫应答和细胞免疫应答,不但为保护性疫苗研发提供了理论支撑,也为治疗性疫苗研发指明了方向。《自然》杂志同期发表了“News & Views”评论文章重点推荐介绍了这项工作(<https://www.nature.com/articles/d41586-021-03806-7>)。

手性是指物体与其镜像无法重合的现象,存在于从微观到宏观上的各个尺度。手性对生命起源和生命体系具有重要意义,众所周知,生命选择左手性-氨基酸、右手性的糖等小分子来构筑蛋白质、核酸等生物大分子。

在该工作中,研究团队研制了不对称因子达0.44的强手性纳米免疫佐剂,有效致敏免疫细胞,使得肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、 $\gamma$ -干扰素、白介素-12等细胞因子的表达量提升了1~2倍。研究人员通过H9N2流感病毒感染的小鼠模型,验证了左手性免疫佐剂有效促进细胞免疫应答和体液免疫应答,维护了机体的健康和内环境稳定。左手性免疫佐剂产生抗体的滴度是传统商业化铝佐剂的800余倍,是右手性纳米佐剂的1580余倍。

该研究表明,手性佐剂与抗原呈递细胞表面的G蛋白偶联受体家族CD97、EMR1等分子特异性结合,激活炎症小体通路,促进了抗原的有效递呈。强手性免疫佐剂促进淋巴细胞活化、增殖和分化,产生IL-2、IL-4、IL-12、IFN- $\gamma$ 等细胞因子,同时诱导细胞免疫应答和体液免疫应答,从而更好地预防感染,并带来持久的疫苗保护效果。

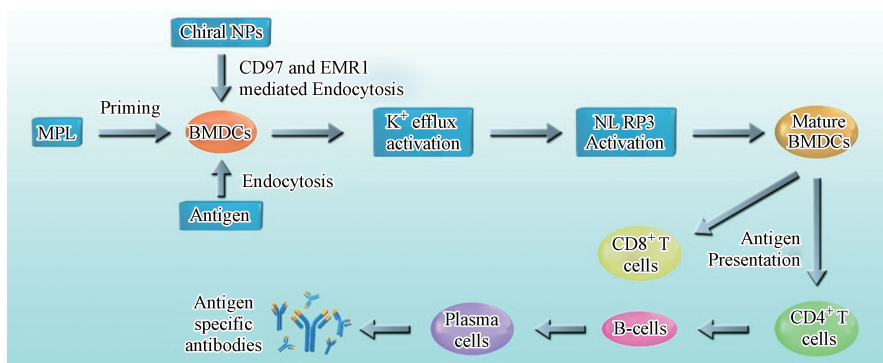


图1 手性纳米佐剂激活免疫应答原理图

研究人员筛选了系列手性配体,纳米佐剂制备过程中引入偏振光,并与不同波长偏振光优化组合,诱导高指数晶面上形成对称性破缺,最终获得了表面形貌均一,各向异性因子高达0.44的强手性纳米佐剂,实现了镜像强手性纳米佐剂的精准合成。通过冷冻电镜、光谱和蛋白分析,研究团队发现并证实主要由CD97和EMR1两种七次跨膜蛋白介导了手性纳米佐剂进入细胞的机制。研究团队发现了免疫细胞的活化与手性纳米佐剂的手性强弱呈现相关性。手性纳米佐剂通过激活炎症小体NLRP3途径,调控细胞因子的表达模式,介导了细胞免疫应答和体液免疫应答。

这项工作得到了美国密歇根大学Nicholas A. Kotov教授、巴西纳米技术国家实验室的Felippe M. Colombari教授、巴西圣保罗大学的Andre F. de Moura教授在动力学模拟与计算等方面的大力帮助。该研究得到了国家自然科学基金委(21925402, 32071400, 21977038, 92156003)、江苏省前沿基础(BK20212014)等项目的资助。

胥传来教授、美国密歇根大学Nicholas A. Kotov教授以及江南大学食品科学与技术国家重点实验室匡华教授为共同通讯作者。江南大学食品学院青年教师徐丽广教授和2018级博士生王秀秀为该论文的共同第一作者。

### 研究团队介绍

江南大学胥传来教授研究团队30多年来一直致力于小分子化合物的单克隆抗体制备与免疫分析检测关键技术研究。系统开展了小分子抗原表位设计与修饰,提出了基质效应增强的高滴度单克隆抗体制备技术,建成了国内外最大的小分子单克隆抗体资源库(5000余株细胞株);以污染物快速甄别与现场检测为主线,研发了系列免疫快速检测试纸条、试剂盒、亲和层析柱、免疫磁珠以及快速定量检测试剂与仪器,广泛应用于食品、粮食、农产品、化妆品、环境中等风险因子的日常监测。