



树突状细胞纳米工程化促进肿瘤免疫治疗

葛建林, 刘超, 刘刚*

厦门大学公共卫生学院, 分子影像暨转化医学研究中心, 厦门 361102

* 联系人, E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

Nano-engineering of dendritic cells to boost cancer immunotherapy

Jianlin Ge, Chao Liu & Gang Liu*

State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics & Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen 361102, China

* Corresponding author, E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

doi: [10.1360/TB-2022-0632](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0632)

恶性肿瘤在全球具有极高发病率与死亡率, 对人类健康构成巨大的威胁^[1]. 针对恶性肿瘤的传统治疗手段有手术、放疗、化疗以及免疫治疗, 各种治疗方法各有利弊. 手术治疗不能完全清除肿瘤细胞; 放疗和化疗存在耐药性、副作用、易于复发等缺陷, 从而导致预后较差^[2-4]. 肿瘤免疫治疗是通过重新启动与恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应, 从而控制与清除肿瘤的一种治疗方法. 肿瘤免疫应答的启动需要抗原特异性淋巴细胞的激活、扩增及分化. 这一过程在很大程度上取决于T细胞和抗原递呈细胞(APCs)之间的相互作用. 树突状细胞(DCs)被公认为是最有效的APCs, 是机体抗肿瘤特异性免疫应答启动的最初始及最中心环节, 在激活先天性及适应性免疫应答中起重要作用. DCs可负载各种类型抗原物质, 包括核酸、多肽、蛋白质抗原等, 通过胞内对抗原加工和胞外递呈, 诱导针对肿瘤、病原微生物抗原特异性免疫应答^[5]. 因此, 针对DCs为基础的疫苗递送系统逐渐成为基础科学研究和临床转化的研究热点.

现有肿瘤疫苗发展最前沿的新抗原疫苗及各种载体疫苗均依赖于在机体内与宿主APCs的随机接触, 不适当的接触可能导致免疫应答的沉默; 同时, CD8⁺ T细胞的活化依赖有效的抗原交叉递呈, 该递呈方式机制复杂且效率不高. 此外, 在肿瘤免疫微环境中, 抗原特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTLs)应答常常受到免疫检查点的抑制. 尽管基于免疫检查点的免疫疗法已被证明具有巨大的潜力, 但只有小部分患者对该疗法完全响应, 相关分子机制也需进一步深入探索. DCs肿瘤疫苗的设计是利用肿瘤特异性抗原调控DCs的激活状态, 启动抗原特异性CD8⁺ T细胞应答清除肿瘤细胞. 然而, DCs疫苗在肿瘤免疫治疗应用中仍面临诸多挑战, 体外激活的DCs在注射后在体内存活时间较短, 回输后只有小部分

DCs能迁移到引流淋巴结(LNs). 这些因素极大地限制了CTLs的激活^[6]. 因此, 如何充分发挥DCs在肿瘤免疫治疗中的效力, 拓展DCs疫苗的应用一直是研究者需要探索的问题.

鉴于以上背景, 本课题组^[7-9]基于前期创建的细胞膜仿生定向表达展示技术, 将工程化DCs膜作为一种天然的免疫活化信号转导载体, 构建了整合抗原自递呈及逆转免疫抑制微环境功能的树突状细胞纳米囊泡疫苗平台(ASPIRE)^[10]. 该平台通过多重共刺激信号递送可实现多维度的抗肿瘤T细胞免疫活化, 介导个性化癌症免疫治疗.

具体设计方案包括通过把 α PD-1抗体序列引入信号肽及疏水跨膜区段, 构建了可稳定进行细胞膜定向表达 α PD-1的真核表达质粒系统, 将该重组质粒转染未成熟DC细胞后, 并进行携带目的抗原的重组病毒感染(图1(a)), 调控DCs表面共刺激分子表达, 后续进行囊泡化处理并采用多步密度梯度离心和超速离心分离ASPIRE囊泡疫苗. ASPIRE疫苗为纳米级大小、具有良好的稳定性和表面黏附分子介导的归巢效应, 使其能够在淋巴系统中快速富集(图1(b)). 与传统疫苗相比, 它避免了先将抗原表位递呈给APCs的步骤, 而是直接将肿瘤新抗原递呈给CD8⁺ T细胞, 大大提高了抗原递呈的效率, 激发了更强的CTLs反应. 此外, ASPIRE纳米疫苗也作为一种新型的增强免疫检查点抑制剂, CD28/B7共刺激增强了抗PD-1抗体的免疫抑制逆转功能, 并保持了更持久的CTLs反应(图1(c)).

该工作也进一步阐明了B7-CD28共刺激信号对于PD-1抗体疗法的必要性, ASPIRE疫苗首次将B7与PD-1抗体进行共递送, 实现了肿瘤免疫抑制的有效逆转, 促进了耗竭性T细胞的功能重塑. 此外, 该研究的另一项重要发现是, 肿瘤免疫微环境中T细胞对PD-1抗体与抗原刺激的响应具有时空顺序的差异性. 该研究描述的ASPIRE疫苗整合了多重免疫共刺

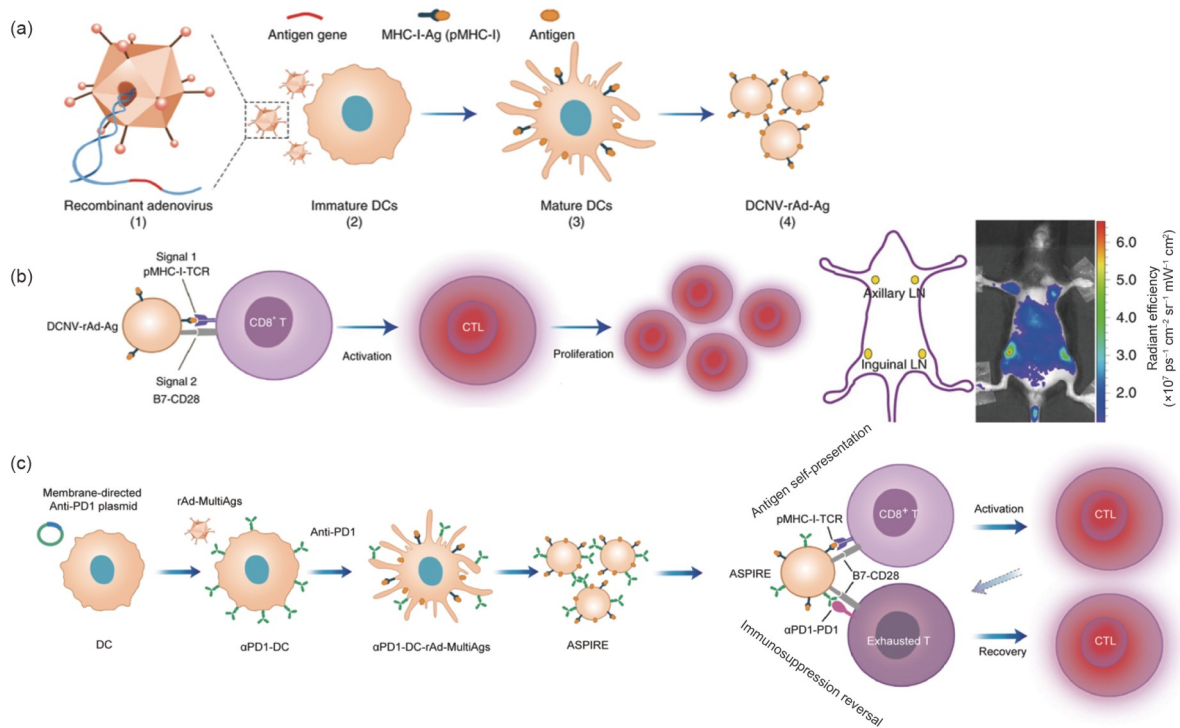


图 1 (网络版彩色)树突状细胞纳米工程化改造促进肿瘤免疫治疗. (a) DC纳米囊泡疫苗制备示意图. (b) DC纳米囊泡疫苗可实现抗原自我呈递和淋巴结靶向. (c) ASPIRE疫苗整合抗原自我呈递及免疫抑制逆转增强免疫治疗^[10]. Copyright © 2022 Springer Nature

Figure 1 (Color online) Nano-engineering of dendritic cells enhanced cancer immunotherapy. (a) Generation of DC nanovesicles (DCNVs). (b) DCNVs derived from adenovirus-infected mature DCs (DCNV-rAd-Ag) achieves antigen self-presentation and LN targeting. (c) ASPIRE vaccine enhances immunotherapy by integrating antigen self-presentation and immunosuppression reversal^[10]. Copyright © 2022 Springer Nature

激信号分子,可有效逆转处于亚激活状态下的T细胞亚群,建立了一种既可激活初始T细胞,又可活化耗竭性T细胞的新型疫苗策略(图1(c))^[10]. *Nature Nanotechnology*同期配发专题评述文章,积极评价该工作对现有树突状细胞疫苗,及纳米疫苗免疫学领域的推动作用.此外,课题组也正在与相关医院平台开展深度合作,推进临床转化研究.

ASPIRE疫苗策略的提出具有多重意义:首先,对于传统基于细胞层面的免疫细胞改造(包括CAR-T, DC细胞疗法)的

突破,跳出全细胞疫苗思路框架,通过生物纳米技术构建“无细胞”结构疫苗,既保留了完整免疫细胞膜信号转导活化功能,又可有效避免受到机体免疫抑制微环境对回输细胞的负反馈调控.此外,研究中发现的免疫共刺激信号机制对于免疫检查点疗法的发展和具有重要指导意义.针对T细胞多维度刺激活化概念的提出,除了针对肿瘤介导的局部免疫耐受调控,在系统性免疫耐受(如慢性病毒感染)调控与治疗研究同样具有重要的指导意义.

推荐阅读文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209–249
- 2 Wei F, Tang L, He Y, et al. BPIFB1 (LPLUNC1) inhibits radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by inhibiting VTN expression. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 432
- 3 Tang L, Wei F, Wu Y, et al. Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37: 87
- 4 Fan C, Tang Y, Wang J, et al. The emerging role of Epstein-Barr virus encoded microRNAs in nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer*, 2018, 9: 2852–2864
- 5 Steinman R M. Decisions about dendritic cells: Past, present, and future. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 1–22
- 6 Hermans I F, Ritchie D S, Yang J, et al. CD8⁺ T cell-dependent elimination of dendritic cells *in vivo* limits the induction of antitumor immunity. *J*

- [Immunol](#), 2000, 164: 3095–3101
- 7 Liu X, Liu C, Zheng Z, et al. Vesicular antibodies: A bioactive multifunctional combination platform for targeted therapeutic delivery and cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2019, 31: e1808294
 - 8 Liu X, Yuan L, Zhang L, et al. Bioinspired artificial nanodecoys for Hepatitis B virus. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 12499–12503
 - 9 Zhang P, Chen Y, Zeng Y, et al. Virus-mimetic nanovesicles as a versatile antigen-delivery system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: E6129–E6138
 - 10 Liu C, Liu X, Xiang X, et al. A nanovaccine for antigen self-presentation and immunosuppression reversal as a personalized cancer immunotherapy strategy. *Nat Nanotechnol*, 2022, 17: 531–540