

研制疫苗,植物或许可成为“代工厂”

研制植物疫苗,就是利用基因工程技术,把病原微生物的抗原基因导入植物基因组中,使抗原蛋白能在植物的可食用部分稳定地长出来,从而培育出可吃的口服疫苗

随着新冠肺炎疫苗研发进入人体临床阶段,人们开始思考另一个难题:一旦疫苗研发取得成功,其生产能力如何满足全世界几十亿人的使用需求?

疫苗生产有诸多路径,是多管齐下,还是一枝独秀?全世界都在焦急地观察、等待。近日,一种上世纪九十年代发明的疫苗制备方法,再次进入人们的视野,那就是植物疫苗。自1983年世界首例经基因工程技术改造的植株诞生以来,植物转基因技术发展迅速,至今已有一百多种病原微生物的抗原基因被相继整合到植物基因组中,部分基因产物经动物实验证实具有免疫原性。

有人相信,它可能是解决新冠病毒大流行最快最省钱的办法,但也有人表示质疑。

A 脑洞大开,用烟草快速“造”疫苗

在脑洞所及的情况下,烟草以破坏健康而非拯救生命闻名,这也是为什么当总部位于伦敦的英美烟草公司宣称自己研制新冠肺炎疫苗时,人们会讶异了。

该公司旗下的美国子公司“肯塔基生物处理”不久前宣布,他们正在研究一种针对新冠肺炎的潜在疫苗,并进入临床前的测试阶段。如果成功,在适合的合作伙伴与政府机构的支持下,从6月开始有望每周可以生产100万至300万剂疫苗。

英美烟草公司科学研究主任大卫·奥莱利博士表示:“我们正在跟美国食物与药品管理局接洽,寻求行动指导,同时还与英国卫生和社会保障部以及美国卫生和公众服务部下属的生物医学高级研究及发展管理局合作,为加快开发针对新冠肺炎的疫苗提供支持通道。”

这家机构表示,他们已克隆了新冠病毒基因序列的一部分,用来促进潜在抗原的形成,使其在人体内引起免疫反应并产生抗体,并将该抗原插入烟草植株中进行繁殖,当植株成熟后,就会获得经过纯化的抗原。英美烟草公司还解释,由于烟草植株内可引起人类疾病的病原体无法生存,因此技术更安全、抗原成分在烟草植株中积累得更快,这种生产方式也更加高效。

“抗原的基因编码在6周前被注入烟草,如今已经被收割并进行蛋白质萃取。”奥莱利博士称,开发疫苗是很艰巨和复杂的工作,然而他们已有了突破性进展。

这家公司直接或间接披露的信息还有待证实,一个月后能否生产300万剂疫苗还有待观望,但这已不是英美烟草公司第一次研制对抗流行病毒的药物。6年前,同为英美烟草公司子公司的“雷诺兹美国”,就曾经研制出一种名为ZMapp的药物,用于抵御埃博拉病毒。



B 优点多多,植物疫苗造价低更安全

早在1992年,乙型肝炎表面抗原在植物中成功表达的研究成果就已经引爆了学术界,利用基因改造后的植物作为生物反应器生产疫苗,从此成为疫苗研制的热点。

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒感染引起的传染病,是当前威胁人类健康的重要传染病。研究表明,编码乙型肝炎病毒表面抗原基因可在烟草、番茄、马铃薯、羽扇豆和莴苣等植物中成功表达。近年来,对乙型肝炎疫苗的研究更加深入,中国研究人员已成功将乙型肝炎病毒表面抗原基因导入樱桃、苹果、马铃薯和番茄,获得基因改造过的植株并表达出有活性的乙型肝炎病毒表面抗原蛋白。目前,这种表面抗原在马铃薯中表达量最高。

来自西安文理学院生物技术学院的罗雯和刘瑞琪,在关于利用植物生产疫苗研究进展的一项综述中介绍,植物疫苗研制主要包含以下几个步骤:克隆目的基因,将之连接入可在植物中表达的载体上,构建高效植物表达载体;通过基因工程技术将外源基因导入植物,使植株携带特定抗原的编码基因,实现植物细胞的遗传转化和受体细胞的组织培养与植株再生;检测抗原蛋白基因在植物中的表达,并对目的产品进行分离纯化与纯度鉴定,以及植物表达产物的抗原性及免疫原性检测。

换个通俗的说法,这一路径就是利用植物基因工程技术,把病原微生物的抗原基因导入植物基因组中,使抗原蛋白能在植物的可食用部分稳定地长出来,从而培育出可表达特异性抗原的植株,它们能刺激人和动物的机体产生相应的免疫应答,使其具有特异的抗病能力,这种植物或果实及其制品也成为可吃的疫苗。

利用基因工程研制植物疫苗主要包含两类:一类是借助植物生物反应器大量产生蛋白质抗原,后经分离纯化制备疫苗;另一类是直接构建经基因改造的植株,将整株或某一部分直接食用,制备成口服疫苗,不需对抗原蛋白进行分离纯化。

据现有报道,目前利用基因工程技术在植物中生产的疫苗至少已达十数种,针对我们熟悉的乙型肝炎病毒表面抗原、口蹄疫病毒、狂犬病病毒糖蛋白、结核杆菌、轮状病毒等都可生产植物疫苗。

西北大学教育部西部资源生物学与生物技术教育部重点实验室的关正军告诉记者,基于基因改造后植物的可食用疫苗,是新型疫苗中最有前途的方向之一。与传统疫苗相比,植物疫苗不仅造价低廉,表达在植物体内的抗原蛋白还无需提取纯化和冷藏,大大降低了制备和运输的费用,而且相对安全有效。

C 仍有不确定性 或许还有更好的策略

日趋成熟的植物基因工程技术,为口服疫苗的研究带来了广阔的发展前景。比如味美价廉营养好的番茄,就是基因工程技术中最常用的受体材料之一,可以直接生食,避免了加热过程对外源蛋白的损伤。

但与此同时,疫苗的安全性、可靠性始终是第一位的。近年,人们也看到植物口服疫苗仍存在诸多不确定的因素,如外源蛋白表达量不高、口服时可能被消化降解以及安全性问题等,其热度也有所下降。如何成功解决这些问题,也成为植物口服疫苗发展过程中的重大考验。

而面对各国科学家正殚精竭虑急欲攻克的新肺炎疫苗,制备手段尚不是最大的难点,其核心在于复杂、漫长又耗用大量资金和研发资源的过程。对新冠病毒的认知、疾病的复杂性、人类免疫系统对于新冠病毒的反应方式及其机制,一系列的因素都会影响疫苗的研制速度,而研制呼吸系统疾病疫苗的时间一般会 longer。

清华大学医学院教授张林琦表示我国新冠肺炎疫苗的技术路径大致上跟国外相似。因为疫情的态势,疫苗需求量肯定会很大。每一种疫苗策略都有它的优势和劣势,有的比较快,有的比较传统。

据世界卫生组织统计,截至4月底,全球新冠疫苗研发项目已有44个,至少有96家公司和学术团体在同时开发。我国的科研攻关组布局了病毒的灭活疫苗、核酸疫苗、重组蛋白疫苗、腺病毒载体疫苗及减毒流感病毒载体疫苗五条技术路线。目前,全球共有7个新冠肺炎疫苗获批进行临床试验。值得注意的是,在这次的疫苗研制“赛跑”中,领先的几支队伍都选择了mRNA疫苗作为研究方向。

斯微生物负责人李航文介绍,所谓mRNA疫苗,指的是在体外合成病毒的相关序列mRNA,将mRNA传递到人体细胞内形成免疫。如此一来,生产抗原的过程就从体外变到体内,“这形成了mRNA疫苗在新型冠状病毒中的速度优势。而由自体合成的蛋白更像是‘原装货’,所生成抗体的‘质量’也会更好”。

但是,无论疫苗研发有多快,每一步都是最难走、也是不可或缺的一步,必须经过实验室研制,临床前研究,I、II、III期临床研究过程和步骤,全部安全通过之后,疫苗才能算研发成功。

据新华社

北大医学视觉技术新突破: 彩色 3D 影像直观呈现肺炎病变

灰白的肺部CT影像,非专业人士难以解读。北京大学人工智能研究院视觉感知研究中心近日研发的技术,则能够以三维彩色方式清晰重现新冠肺炎患者肺部病灶,让普通人也能一目了然。

这一技术名为“高真实感体绘制技术”,使用胸部CT片集作为输入,通过三维交互方式全面地展示患者肺部情况,可将数以百计的CT图像交互渲染成为真实感强的3D影像,彻底改变了传统CT的显示模式。

这一成果打破了外资在相关领域的垄断,有助于医生更好地开展肺炎和肿瘤方面的治疗。

北京大学人工智能研究院视觉感知研

究中心副研究员马雷介绍,高真实感体绘制技术呈现的医学影像采用彩色的3D模型作为视觉表达,比黑白灰的CT断层扫描更为丰富,对器官的病变更起到了增强呈现的效果,让医生一目了然。

通过该技术,两肺的絮状、斑片状致密阴影、斑片造影以及磨玻璃阴影都能在计算机中清晰地、高保真地临摹出来,直观展示肺部组织的病变范围及严重程度。

不同CT集可视化效果对比:左1:正常肺部CT集可视化参考。左2:患者A的CT胸片可视化。左3:患者B的CT胸片可视化,明显可见肺部纤维化。

北大研究人员根据肺部生理结构对算



不同CT集可视化效果对比

法进行了优化,使用自研GPU光线追踪引擎,做到了实时渲染,可在患者扫描后几分钟内自动生成肺部三维高真实感影像。该技术的一大优势就是使用便捷,只要扫描CT影像就可以实现3D彩色影像的呈现。

“高真实感体绘制技术直接使用常规CT拍摄的影像数据,不需要增加额外设备和处理,就能够更快、更好地展示肺部病灶。”北京大学人工智能研究院视觉感知研

究中心主任黄铁军教授说。

北京大学第一医院影像科主任医师邱建星说,高真实感体绘制技术也可以用于肺部肿瘤的精准定位,为外科手术服务。

邱建星建议,未来在数据充分的情况下,最好能够综合呈现骨骼、气道的情况,精确区分动脉和静脉,对病灶情况进行更精准的量化分析。

据新华社