



面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

[首页](#)[组织机构](#)[科学研究](#)[成果转化](#)[人才教育](#)[学部与院士](#)[科学普及](#)[党建与科学文化](#)[信息公开](#)

首页 > 科研进展

研究发展出新型可编程抗体-DNA嵌合分子系统可智能控制T细胞靶向杀伤肿瘤

2022-07-04 来源：深圳先进技术研究院

【字体：大 中 小】



语音播报



近年来，肿瘤免疫学与合成生物学交叉融合推动了包括嵌合抗原受体T细胞疗法（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T），及双特异性T细胞衔接体（Bispecific T-cell Engager, BiTE）等工程设计的新型生物大分子、细胞与基因治疗手段，在癌症治疗，尤其是血液瘤的治疗中取得了显著疗效。然而，更复杂的实体瘤面临肿瘤异质性、抗原逃逸、脱靶毒性、肿瘤微环境等挑战，需要进一步开发更加模块化、智能化、可调节的新型合成生物学工具与技术，进一步提高肿瘤靶向的特异性和杀伤效能。其中，DNA精确互补配对能力、序列可编程性、结构可设计性及独特的机械特性等，已成为优越的大分子构筑材料。尤其是DNA折叠形成的适配体二级结构，能够提供新型分子识别功能，其形成的纳米结构能够提供复杂、动态的调控能力，为人工调控免疫细胞提供了具有潜力的分子元件和工程化构筑原则。

中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所魏平课题组和湖南大学化学化工学院聂舟课题组等合作开发了一种多功能嵌合抗体-DNA T细胞衔接复合技术平台（Chimeric Antibody-Nucleic acid T-cell Engager, CAN-TE），实现可编程化精准靶向肿瘤细胞的新型合成生物学免疫疗法。

该工作基于HUH-核酸内切酶家族蛋白DCV能够识别特异性序列的单链DNA发生共价交联反应的特性，构建嵌合式DNA-DCV- α CD3融合分子，实现任意DNA纳米结构的可程式组装。该模块化的CAN-TE平台不仅能够智能化识别肿瘤细胞，还可通过复杂的可编程逻辑计算能力，精确、定量控制T细胞肿瘤杀伤效能。

当前肿瘤免疫治疗的主要策略（包括单抗、双特异性抗体和CAR-T等）往往基于单一肿瘤相关抗原（Tumor associated antigen, TAA）的抗体分子识别性能，较难区分恶性细胞；此外，这类抗原在正常组织中通常也有表达，往往会引发脱靶毒性。为了实现对靶标肿瘤精确区分，作者通过在动态调控的DNA线路中集成多抗原识别能力，运用高阶逻辑运算，实现对肿瘤表面三种不同抗原的组合识别。通过定义不同的逻辑门控操作（AND或者NIMPLY），该研究工作实现了五种细胞类型中高选择性靶向单一特定细胞的能力，可预期显著降低脱靶毒性。为了进一步实现肿瘤免疫杀伤的可调节性，科研人员在CAN-TE系统通

过耦合的DNA纳米结构，精确设定肿瘤抗原识别适配体的价态，控制其对靶细胞亲和力，进而实现可控的T细胞免疫应答。研究表明，该多价CAN-TE策略可显著提高T细胞免疫应答的选择性和有效性，并在小鼠肿瘤治疗模型中得到了充分验证。

综上所述，该工作运用合成生物学方法，发展了基于DNA纳米技术的多功能、可编程的合成免疫分子平台，可以实现智能和精确调节T细胞免疫应答，并显著提升肿瘤免疫治疗的有效性和安全性。该工作为靶向复杂的肿瘤问题，提供了新型、高效的分子工具和技术平台。相关研究成果以A Chimeric Conjugate of Antibody and Programmable DNA Nanoassembly Smartly Activates T cell for Precise Cancer Cell Targeting为题，发表在Angewandte Chemie International Edition上。

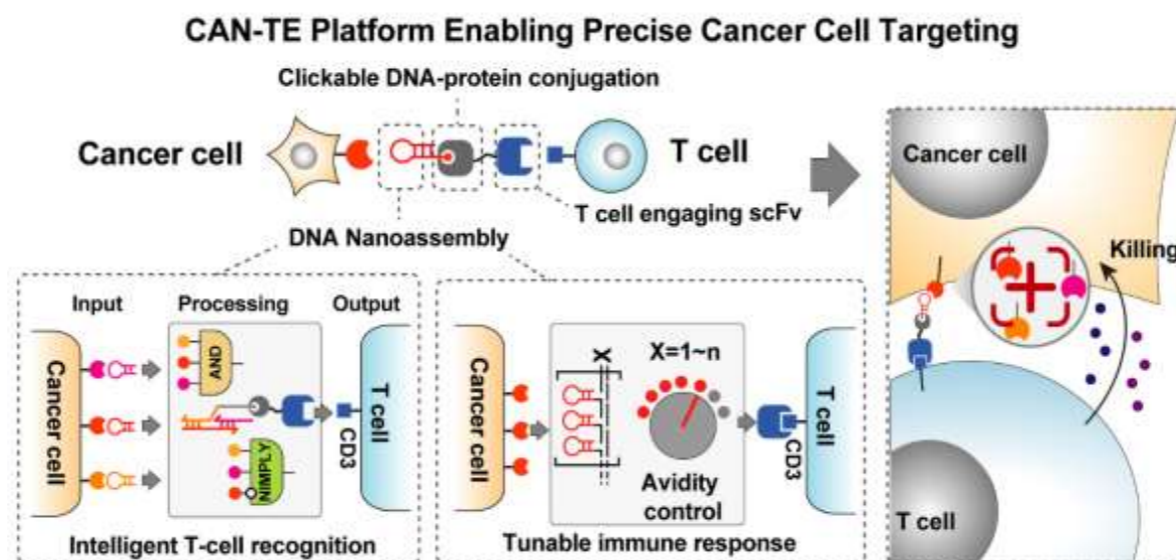


图1.模块化CAN-TE分子平台的设计策略

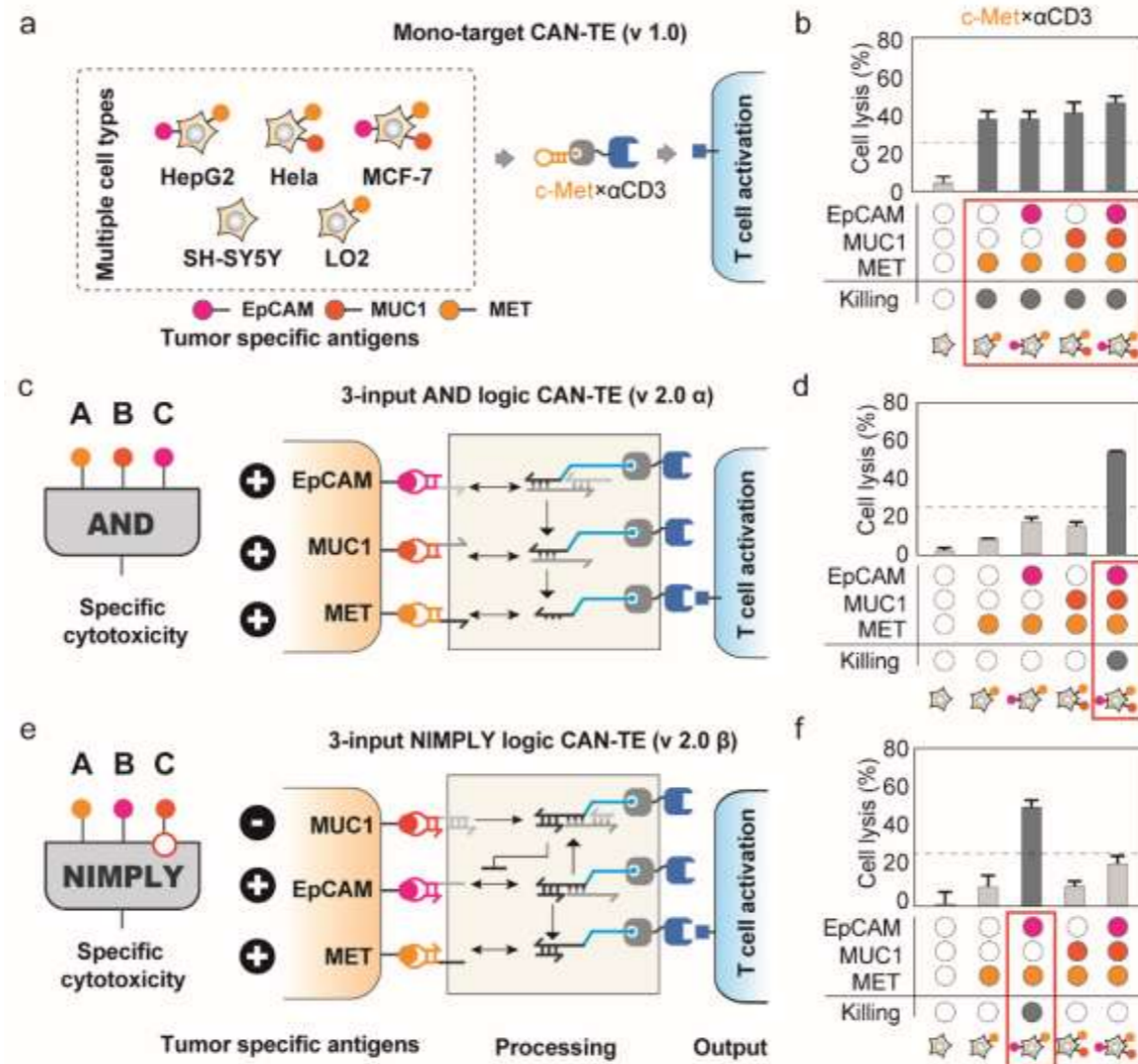


图2.逻辑门控的CAN-TE平台组合识别多抗原并高选择性靶向杀伤肿瘤细胞



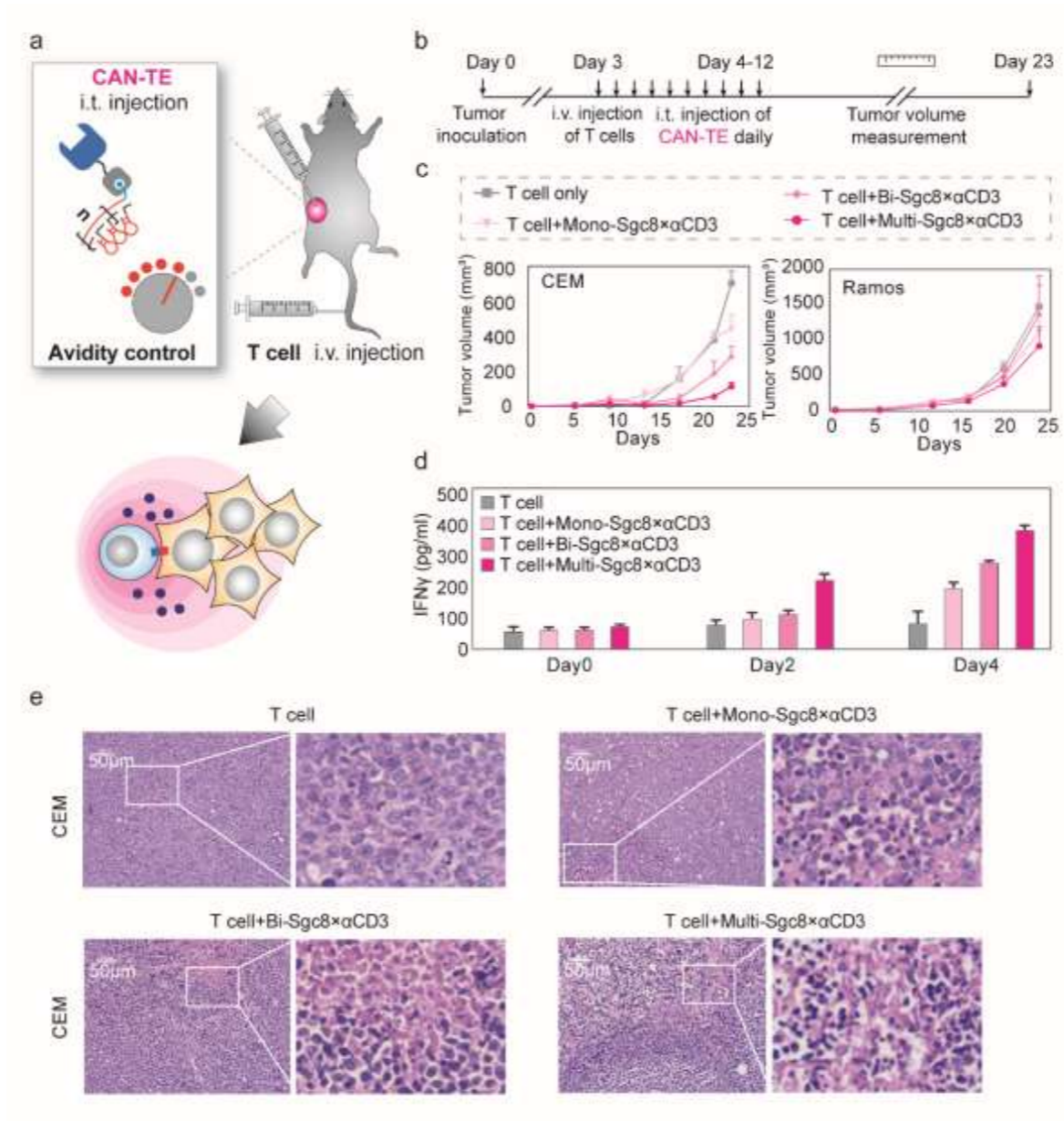


图3.多价CAN-TE平台促进体内T细胞的选择性高效抗肿瘤免疫应答

责任编辑：阎芳

打印



更多分享

» 上一篇：全球变化背景下溶解有机碳和微生物的生态网络关系研究取得进展

» 下一篇：植物所揭示钙信号调控植物愈伤组织形成机制



扫一扫在手机打开当前页

© 1996 - 2022 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号-1 京公网安备110402500047号 网站标识码bm4800002

地址：北京市西城区三里河路52号 邮编：100864

电话：86 10 68597114 (总机) 86 10 68597289 (总值班室)

编辑部邮箱：casweb@cashq.ac.cn

