

Ren Sun 课题组开发出高效、低毒流感疫苗的方法

Ren Sun's Team Has Developed a Highly Effective and Low-toxic Influenza Vaccine

【Science 系列】2018 年 1 月 19 日，来自美国加州大学洛杉矶分校教授、浙江大学医学院兼职教授 Ren Sun 课题组在 Science 杂志上以长文形式（Research Article）发表了题为“Genome-wide identification of interferon-sensitive mutations enables influenza vaccine design”的研究论文。该研究通过定量高通量基因组学系统，测定到了流感病毒基因组中对病毒复制适应性以及干扰素敏感性的多个突变位点，然后在病毒中导入 8 个对干扰素敏感的突变，获得了高干扰素敏感（hyper-interferon-sensitive, HIS）的病毒并作为候选疫苗。该方法能够同时减弱病毒的毒性并且能够促进免疫反应，为今后更广泛地开发针对其它病原体的疫苗提供了一种很好的方案。

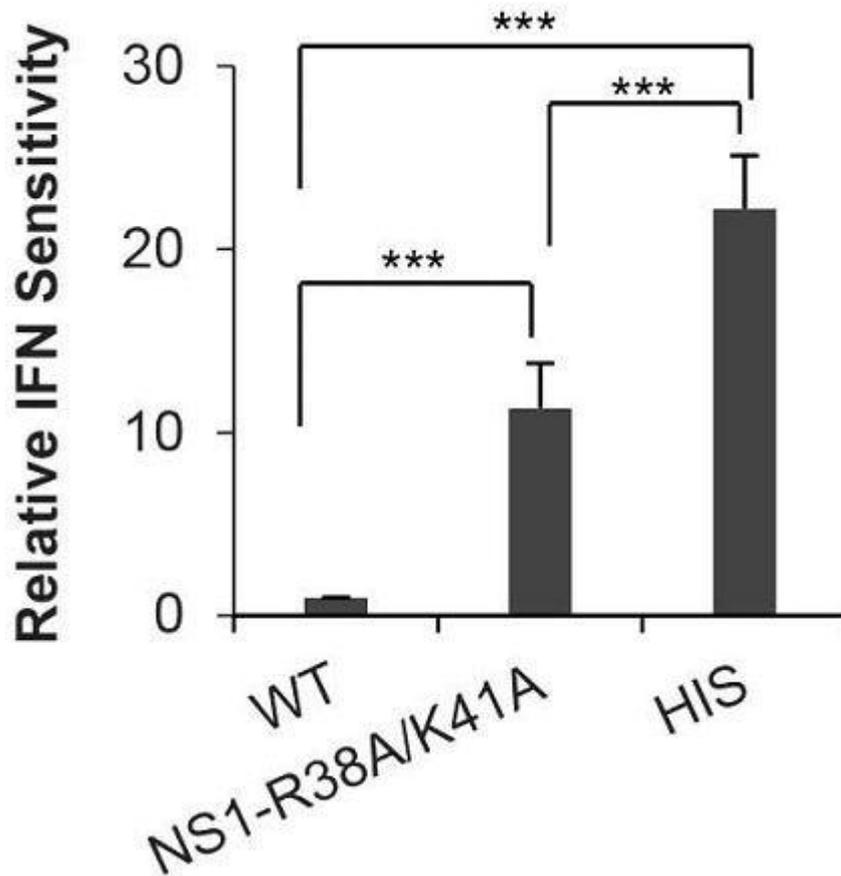
我们知道，病毒能够迅速的进化出逃逸免疫的新变种，使得流感病毒表面血凝素（HA）在不同菌株之间显示出巨大的序列多样性，从而导致流感疫苗的有效性和广谱性大打折扣。

研究人员针对上述问题开发了一套定量高通量基因组学系统（quantitative high-throughput genomics system），并在前期的研究中分析了单碱基分辨率的不同流感病毒中的血凝素基因 hemagglutinin 用于后续的疫苗设计，相关论文发表在 Scientific Reports 杂志上（很重要的工作，直接和这篇 Science 直接关联，可见不要动不动就说 SR 是什么四大水刊之一，好的工作不是靠 IF 去判断，要回归科学的本身）。

在最新的这项研究中，研究人员进一步利用定量高通量基因组学系统测定到了流感病毒基因组中对病毒复制适应性以及干扰素敏感性的 8 个突变位点。随后研究人员依据鉴定到的重要突变位点，获得了高干扰素敏感（hyper-interferon-sensitive, HIS）的病毒，从而准备用于制备疫苗。

该研究通过定量高通量基因组学系统，测定到了流感病毒基因组中对病毒复制适应性以及干扰素敏感性的多个突变位点，然后在病毒中导入 8 个对干扰素敏感的突变，获得了高干扰素敏感（hyper-interferon-sensitive, HIS）的病毒并作为候选疫苗。

与野生型相比，HIS 病毒的毒力大大降低，且伴随着复制能力的显著下降，但是对干扰素具有高度的敏感性（下图）。一般来讲，减毒的病毒通常会导致产生较低水平的免疫应答，而对于 HIS 病毒来说其仍然能够导致强烈的免疫应答，因此基于 HIS 的方法可以成为获得有效流感病毒的一种好方法。



Genome-wide identification of interferon-sensitive mutations enables influenza vaccine design

干扰素敏感性突变的全基因组鉴定使流感疫苗的设计成为可能

浙江大学医学院 Ren Sun

2018年1月19日

DOI: 10.1126/science.aan8806

In conventional attenuated viral vaccines, immunogenicity is often suboptimal. Here we present a systematic approach for vaccine development that eliminates interferon (IFN)-modulating functions genome-wide while maintaining virus replication fitness. We applied a quantitative high-throughput genomics system to influenza A virus that simultaneously measured the replication fitness and IFN sensitivity of mutations across the entire genome. By incorporating eight IFN-sensitive mutations, we generated a hyper-interferon-sensitive (HIS) virus as a vaccine candidate. HIS virus is highly attenuated in IFN-competent hosts but able to induce transient IFN responses, elicits robust humoral and cellular immune responses, and provides protection against homologous and heterologous viral challenges. Our approach, which attenuates the virus and promotes immune responses concurrently, is broadly applicable for vaccine development against other pathogens.

