

利用缺陷的病毒基因组诱导出广效且具有保护性的免疫反应来对抗呼吸道病毒
A defective viral genome strategy elicits broad protective immunity
against respiratory viruses

期刊: Xiao, Y et al., *Cell* 2021, 184: 6037-6051.

报告者: Ting-Yu Wu (吴庭瑀)

时间: 15:10-16:00, Mar. 23th, 2022

讲评老师: Dr. Chun-Keung Yu (余俊强老师)

地点: Lecture room 601

摘要: 许多病毒例如流感病毒、SARS-CoV-2、鼻病毒以及小儿麻痹病毒都是属于 RNA 病毒。在 RNA 病毒的复制过程中 RNA-dependent RNA polymerase 的高错误率会造成 RNA 病毒的变异(1), 而这些变异会产生许多新型流行性的病毒, 因此发展对抗高度变异性病毒株的抗病毒药物是很重要的。为了要发展具有广效性的抗病毒药物, 有一项策略是利用宿主免疫反应来对抗病毒感染。然而, 这项策略的挑战在于需要在不引起有害副作用的情况下, 而有效的利用这些有益的宿主免疫反应。作者由从先前对小儿麻痹疫苗的研究了解到, 用由减毒病毒制成的沙宾疫苗进行免疫接种不仅可以防止小儿麻痹病毒感染, 也可以降低流感病毒的发病率, 甚至还可以加速由疱疹病毒引起的生殖器损伤的愈合(2), 因此作者由以上的观察设计了由小儿麻痹病毒衍生具有缺陷的病毒基因组, 命名为 enteroviral therapeutic interfering particle 1 (eTIP1s), 并测试 eTIP1 的抗病毒潜力。

在本篇研究中, 作者将小儿麻痹病毒基因组中的 capsid-coding region 去除而设计出 eTIP1s, 使得 eTIP1s 无法进行传播或是致病。由于 eTIP1 需要有小儿麻痹病毒受体才能够进入目标细胞中, 因此作者使用 lipid nanoparticles (LNPs) 包裹住 eTIP1s RNA 形成 eTIP1s-LNP 来递送 eTIP1s。作者透过 co-infection 以及 pre-treatment 的方式在细胞中测试 eTIP1s 对于感染了不同病毒的细胞的抗病毒能力; 也透过 Plaque assay 以及病理组织学分析来评估 eTIP1s 在动物实验中的效果; 另外, 作者不仅使用 RNA 定序分析 eTIP1s 会诱导出哪些跟免疫反应相关的基因, 还利用流式细胞仪确认 eTIP1s 会诱导哪些细胞到小鼠的肺中来促进免疫反应; 最后, 作者执行 plaque-reduction neutralizing test 测量 eTIP1s 会诱导多少针对 SARS-CoV-2 的中和抗体量。

在细胞实验中, eTIP1s 展现了广效性抗病毒活性来对抗肠病毒、流感病毒以及 SARS-CoV-2; 而在动物实验中, eTIP1s 保护了被 RNA 病毒感染的小鼠。无论是在感染前给予或是感染后给予 eTIP1s 都能够保护被小儿麻痹病毒或是 SARS-CoV-2 感染的小鼠。作者也证实了 eTIP1s 可以活化干扰素刺激基因来发挥它的抗病毒活性, 并且不会产生不良的副作用。此外, eTIP1s 的复制是仅限于一开始的注射位点, 并不会扩散到其他组织中, 代表安全性高。最重要的是, eTIP1s 可以在抑制 SARS-CoV-2 复制的同时, 又可以跟没有给予 eTIP1s 的组别产生出差不多的中和抗体量, 表明能够提供对 SARS-CoV-2 reinfection 的长期保护。

eTIP1s 透过诱导第一型干扰素反应, 引起宿主体内抗病毒的免疫反应, 来对抗不同种 RNA 病毒的感染, 使得 eTIP1s 有潜力发展为广效性抗病毒药物。

參考資料:

1. Peersen, O.B. Picornaviral polymerase structure, function, and fidelity modulation. *Virus Res.* 2017; 234: 4-20
2. Chumakov, K.M. *et al.*, Correlation between amount of virus with altered nucleotide sequence and the monkey test for acceptability of oral poliovirus vaccine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 88: 199-203

