

疫苗創研之一針多效

新冠肺炎全球肆虐，疫苗作為抗疫關鍵，如何加強其保護力，是世界各地醫學科研專家焦點之一。香港大學醫學院生物醫學學院講座教授黃建東與團隊，正針對冠狀病毒引發的免疫反應以及其刺突蛋白（S蛋白）進行探索，落力研發能同時抵禦新冠病毒、沙士、中東呼吸綜合症（MERS），甚至其他未知冠狀病毒感染的泛冠狀病毒（pan-corona-virus）疫苗。他透露，團隊從預防肺結核的卡介苗中獲啟發，計劃以另一種不致病的病原體為目標，再透過合成生物學的調節，誘導身體產生能應對多種冠狀病毒的「百搭」免疫反應，期望以科學力量為人類健康建構更全面的「保護罩」。

■香港文匯報記者 郭虹宇、任智鵬

一針防多毒 疫苗可百搭

尋不致病病原體 注射後免疫「全家族」

「以前我們有沙士、有MERS，現在有新冠；如果有一種疫苗能把這類病毒都預防，甚至還能預防未來可能出現對人體造成嚴重傷害的新型冠狀病毒，就很理想了。」黃建東早前接受香港文匯報專訪，道出泛冠狀病毒疫苗「一針防多毒」的目標。為此他與團隊從感染與免疫機理入手，並獲食衛局醫療衛生研究基金資助，透過解構病毒及其運作，以探索泛冠狀病毒疫苗可行性。

「船錨」作靶點 變種即無效

設計這個疫苗該從何處着手呢？黃建東從新冠疫苗機理開始解釋，他表示，新冠病毒表面有着S蛋白的凸出結構，會像把手般「抓」住細胞的ACE2受體，或如同「船錨」一樣，將病毒「釘」在細胞上然後進入並感染細胞。而S蛋白亦是各種疫苗最重要的靶點，人體接種後會刺激免疫系統產生抗體，抗體能夠辨認到此種「錨」並進行阻斷，防止病毒進入細胞。不過他亦提到，病毒變種時亦有較大機會出現S蛋白突變，如同「錨」模樣有所改變，原有抗體認不出來，導致疫苗效用降低。

事實上，包括沙士、MERS等各種冠狀病毒都帶有類似S蛋白的結構，黃建東指，那亦是泛冠狀病毒疫苗其中一個主要策略思路所在，現時不少科學家，都在嘗試解構幾種冠狀病毒的S蛋白，希望找出相似點或甚至完全一樣的部分，觀察它是否能激起免疫反應，以製作可同時預防三種或更多冠狀病毒

的疫苗，惟有關做法非常花工夫。

從零製蛋白 太難需時長

另一個方向，則是從分子層面設計全新的蛋白以製作疫苗。黃建東表示，此策略的目標，是希望人造抗原蛋白能夠激發免疫系統對抗三種或更多的冠狀病毒，然而因涉及由「零」開始製造新的蛋白，難度極大。現時美國有科學家開始針對新冠病毒製造新蛋白，惟距離能成功適用於泛冠狀病毒的蛋白，仍然相當遙遠。

卡介苗模式 製活性疫苗

至於第三個方向，則是參考卡介苗（BCG）模式，黃建東透露，其團隊也正聚焦於此進行探索。卡介苗主要用於預防肺結核病，全球逾30億人接種，為使用最廣泛的疫苗之一；不過其並非以引致結核病的結核桿菌製造，而是採用相似的牛型分枝桿菌製成滅毒活性疫苗，

激發對結核病的抵抗力。他解釋，將有關原理應用在泛冠狀病毒疫苗，即是要尋找一種不致病的冠狀病毒，激發細胞免疫以防治新冠、沙士及MERS等致命冠狀病毒；現時一些對人類不致病或只引發輕微感冒的冠狀病毒，都是團隊研究範圍。

黃建東又強調，除要掌握及測試不致病病毒引起的免疫反應外，最重要的是確保病毒不會發生致病性的突變而變成對人體有害，所以科學家會利用合成生物學的設計，盡量調低致病突變的機率，另亦要將病毒毒素去除，並將其保護效率提高。他說：「一隻小動物要存活需要心肝脾肺腎等內臟關鍵部位，如果沒有就活不久或活不成，病毒也一樣。病毒的關鍵基因讓其具備感染、複製能力，如果能控制病毒的關鍵基因，等於將病毒牢牢把握在手心。」

他透露，團隊已鎖定一些病毒對象，並開始進行小鼠、倉鼠動物實驗，希望未來能有成果為人類健康作貢獻。

辨識「原位點」助製新疫苗

新冠病毒表面凸出的S蛋白，讓病毒能「釘」在人體細胞上，被視為疫情能廣泛感染傳播的關鍵，所以在疫苗研究上，S蛋白亦是主要的抗原目標。黃建東團隊早前就S蛋白的結構深入分析，成功辨識10個能激發抗體產生的有效免疫原位點，團隊並就此10個位點「度身訂做」一種LIS候選疫苗，於動物實驗中展示高水平的中和抗體，為精確製作高效疫苗提供新思路。

除多餘部位 聚免疫資源

黃建東表示，人體免疫系統會受外來病毒激發，產生不同抗體，但細胞的生物資源並非無限，在疫苗研發時，如果能將抗原沒用的部位去掉，只針對有效位置激發抗體產生，有望集中免疫系統資源取得更佳效果。為此，團隊去年與多名內地科學家合作，針對新冠病毒S蛋白深度挖掘，透過分析39名本港患者的血清，找尋S蛋白中會激發抗體產生的有效部分，並成功發現10個有效的免疫原位點，其中4個位點處於與細胞結合的RBD區域。

基於有關發現，黃建東團隊再於5月發表最新實驗成果。研究人員分別設計了兩款LIS（連接優勢免疫位點）的新冠候選疫苗，分別以全部10個位點，及只以4個RBD位點組成。結果顯示，其中10個位點的LIS候選疫苗，能成功激發高水平中和抗體，實驗中受感染的倉鼠，肺部病毒載量明顯較低而肺炎病徵顯著輕微，具潛力成為高效保護的疫苗。

黃建東特別提到，激發免疫反應時需要特別留意ADE（antibody-dependent enhancement）問題。他表示，新冠病毒還沒有證實出現ADE，但同為冠狀病毒的沙士卻有明顯的ADE反應，而登革熱亦有此現象，對研製疫苗造成很大困難。

他解釋，病毒會激發免疫系統誘導產生各種抗體，但除了能抑制病毒的「好抗體」，科學家還發現，一些情況下可能出現幫助病毒進入細胞的「壞抗體」，反而令病情加重，這就是ADE反應。如今團隊將S蛋白激發抗體的部位找到後，下一步就可「具體分析哪一些是好抗體、壞抗體，為今後的研究打下基礎」。

析變種衝擊 備疫苗新策

病毒變種是全球應對新冠疫情的重大挑戰，近月肆虐的Delta變種病毒，以更強的傳播力衝擊世界各地的防疫線，並削弱現有疫苗保護力。黃建東表示，其研究團隊亦正嘗試作實驗分析，驗證變種新冠病毒對各種技術疫苗的衝擊，預計3個月至6個月能有結果，為下一步開發疫苗提供思路。

靶點太單一 變種易逃脫

黃建東提到，以市面上滅活疫苗及mRNA疫苗為例，因前者已經減去活性，現時普遍認同後者保護率更高。不過mRNA疫苗是以S蛋白為單一靶點激發免疫反應，一旦遇上病毒S蛋白變種，理論上病毒「逃脫」免疫的機會比較大；相對來說，滅活疫苗保留病毒的完整結構，除了S蛋白外還有多個靶點可激發免疫反應，即使S蛋白突變，其他靶點仍可能提供一定的防護力。

他表示，團隊正進行實驗對上述假說作驗證，最重要是先做好準備，萬一將來的變種病毒令現有針對S蛋白的疫苗保護力明顯降低，「到時候應該採取什麼疫苗策略？是要增加其他靶點，還是要將滅活疫苗做得更好？相信我們的研究可幫助思考。」

惡菌不怕藥 疫苗破僵局

除了病毒傳播，對抗生素產生耐藥性的「超級細菌」亦是全球性的公共衛生威脅。黃建東另一個重要研究方向，便是研發細菌疫苗，希望打破依賴抗生素令細菌耐藥性持續加強的僵局。他透露，其團隊一項針對耐藥性金黃葡萄球菌（MRSA）的疫苗，在實驗中能成功讓受感染的小鼠保命與避免皮膚腐爛，下一步會以臨床有效為目標。

抗生素耐藥性問題近年成為各地醫療衛生焦點，按世衛估算，至2050年，全球每年將有多達1,000萬人死於耐藥性病菌感染。黃建東指，研發新型抗生素或是其中一個應對辦法，但那除涉及大量時間及成本，也不能排除數年間細菌有機會對新藥產生耐藥性。因此，細菌疫苗可說是打破「研新抗生素→產生耐藥性→再研新抗生素」循環僵局的鑰匙。

病毒會自衛 研發更棘手

MRSA是12種被世衛列入耐藥性高關注及緊急優先等級的「超級細菌」之一，黃建東團隊便針對此致病細菌，通過整合生

物信息學、細菌表面蛋白質組學和蛋白質工程技術，開發重組蛋白疫苗。

他表示，細菌疫苗的機理與病毒疫苗基本一致，同樣都是激發身體免疫系統，透過製造抗體防止病原體入侵人體細胞，及產生免疫細胞將之殺死。不過黃建東指，由於細菌遠比病毒為大，體積相差達1,000倍，擁有多種保護自己對付免疫系統的手段，令疫苗研發比病毒更為複雜。例如金黃葡萄球菌便可產生葡萄球菌黃素，能抵抗免疫系統中白血球釋放的活性氧，發揮「自衛」作用令其更難殺死。

目前該項目在動物實驗取得了初步成功，保護效率逾90%，「沒有免疫的小鼠，將MRSA種在皮膚上，皮膚會破一個大洞，如種在血液裏小鼠很快就死掉了；我們研發的細菌疫苗，能讓血液感染的小鼠不死，皮膚不爛，接下來的目標是看臨床是否有效。」黃建東說。

