



新抗原肿瘤疫苗临床试验的研究现状与展望

余玥霖, 刘芹, 刘宝瑞 (南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

【摘要】 近年来,新抗原肿瘤疫苗的蓬勃发展开启了肿瘤免疫治疗的新篇章。随着各种组学和生物信息学等技术的不断进步,新抗原肿瘤疫苗的研发和临床转化成为了最令人瞩目的研究方向。肿瘤疫苗在实体瘤的临床前研究及相关临床试验均显示了抗肿瘤潜力,可分为预防性疫苗和治疗性疫苗。本文主要从新抗原肿瘤治疗性疫苗中的信使RNA疫苗、树突状细胞疫苗、合成肽疫苗和病毒载体疫苗等角度,论述2021—2024年国内外新抗原肿瘤疫苗相关的临床试验,并归纳研究现状、存在问题、应对措施和展望未来研究方向。

【关键词】 新抗原肿瘤疫苗; 肿瘤免疫治疗; 肿瘤免疫微环境; 生物信息学

Current status and future prospect of neoantigen tumor vaccine clinical trials

Yu Yuelin, Liu Qin, Liu Baorui (The Comprehensive Cancer Centre of Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

Corresponding author: Liu Baorui, E-mail: baoruiliu@nju.edu.cn

【Abstract】 In recent years, the burgeoning field of neoantigen tumor vaccines has marked a new chapter of tumor immunotherapy. Advancements in various omics and bioinformatics have propelled neoantigen tumor vaccine research to the forefront of oncological investigation. Demonstrating substantial anti-tumor potential in both preclinical studies and clinical trials for solid tumors, these vaccines represent a promising avenue for cancer treatment. Tumor vaccines can be categorized into preventive and therapeutic vaccines. This review delves mainly into the clinical trials of neoantigen tumor vaccines conducted globally from 2021 to 2024. It meticulously examines these trials through the lens of various vaccine platforms, including message RNA vaccines, dendritic cell-based vaccines, synthetic peptide vaccines, and viral vector vaccines. Furthermore, it provides an in-depth analysis of the current state of research, identifies key issues impeding progress, proposes countermeasures to overcome these obstacles, and forecasts future directions.

【Keywords】 Neoantigen tumor vaccine; Cancer immunotherapy; Tumor immune microenvironment; Bioinformatics

随着近年来肿瘤免疫治疗的迅速发展,肿瘤疫苗已经由实验研究步入临床转化阶段,在肿瘤的预防和治疗上初步显示出临床价值。肿瘤疫苗分为预防性疫苗和治疗性疫苗。预防性疫苗可以作为肿瘤高风险人群的预防措施,如人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)疫苗。肿瘤治疗性疫苗通常含有肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)或肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA),其进入人体后激活人体自身特异性免疫反应,产生抗肿瘤作用,是一种主动免疫的治疗方法^[1]。与其他免疫疗法如单克隆抗体疗法、过继细胞疗法等相比,肿瘤治疗性疫苗具有更强的安全性、特异性与持久性。早期的治疗性疫苗主要是靶向在

肿瘤中过表达而正常组织中低表达的TAA^[2],但其特异性差,抗肿瘤反应有限,同时也增加了诱发自身免疫性疾病的风险^[3]。肿瘤新抗原是在肿瘤发展过程中形成的TSA,来源于肿瘤细胞中突变基因的表达。与传统疫苗相比,新抗原疫苗可以诱发新抗原特异性T淋巴细胞的产生,免疫耐受性良好,可提供长期免疫保护作用^[4]。随着近年来新抗原筛选、疫苗设计、佐剂等关键技术的突破性进展,大量新抗原肿瘤治疗性疫苗的临床试验开始出现。但受到肿瘤微环境、肿瘤抗原多样性与肿瘤异质性等限制,新抗原疫苗的抗癌之路尚存在诸多困难^[5]。本文旨在论述2021—2024年国内外新抗原肿瘤疫苗相关的临床试验,以期对相关领域的研究奠定理论基础。

1 新抗原肿瘤疫苗的临床试验

1.1 新抗原肿瘤疫苗临床试验概况

新抗原肿瘤疫苗的临床试验正在不断增多(表1),截至2024年3月,通过临床试验资料库([https://](https://clinicaltrials.gov/)

clinicaltrials.gov/)检索新抗原肿瘤疫苗与肿瘤相关临床试验发现,立项总数已达109项,其中15项已完成、43项仍在招募、51项未招募及状态未知(检索条件为“neoantigen vaccine” and “cancer”)。

表1 新抗原肿瘤疫苗相关的临床试验

注射物名称	联合疗法	肿瘤类型	样本量(例)	临床试验	开始时间	预计完成时间	NCT编号	状态
个性化新抗原疫苗	—	胰腺肿瘤	30	I 期	2018年7月	2023年12月	NCT03558945	招募中
新抗原DNA疫苗	—	广泛期小细胞肺癌	27	II 期	2022年3月	2030年3月	NCT04397003	招募中
iNeo-Vac-P01	GM-CSF	可切除的食管癌	40	I 期	2021年12月	2025年12月	NCT05307835	招募中
iNeo-Vac-P01	GM-CSF	可切除的胰腺癌	20	I 期	2021年3月	2025年3月	NCT04810910	招募中
GRT-C901	atezolizumab	结直肠癌	700	II/III 期	2022年2月	2027年3月	NCT05141721	未招募
个性化新抗原合成长肽疫苗	carboplatin	乳腺癌	70	II 期	2021年4月	2024年12月	NCT03606967	招募中
VAC85135	ipilimumab	骨髓增殖性肿瘤	60	I 期	2022年7月	2028年7月	NCT05444530	招募中
PGV001	atezolizumab	膀胱癌	10	I 期	2019年5月	2021年10月	NCT03359239	完成
NeoVax	ipilimumab	肾癌	19	I 期	2019年3月	2026年9月	NCT02950766	未招募
新抗原DC疫苗	—	食管癌	20	I 期	2022年4月	2024年4月	NCT05317325	未知

注: NCT编号为试验登记号; GM-CSF为粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; DC为树突状细胞; atezolizumab为阿替利珠单抗; carboplatin为卡铂; ipilimumab为伊匹木单抗。

1.2 新抗原mRNA肿瘤疫苗

信使RNA (message RNA, mRNA) 肿瘤疫苗是通过体外转录获得编码TSA或TAA的mRNA序列, 导入人体后翻译产生抗原蛋白, 从而激活机体的特异性免疫反应。与传统疫苗相比, mRNA肿瘤疫苗耐受性良好, 容易降解, 且不会整合入宿主基因组中, 具有诱导体液和细胞介导的免疫反应的能力^[6-7]。此外, mRNA疫苗成本较低、生产快速、无传染性, 具有良好的临床应用前景^[8]。

美国Moderna公司开发了一款个体化mRNA肿瘤疫苗mRNA-4157/V940, 其抗原为包含编码最多34种新抗原的单一合成mRNA分子, 这些新抗原是根据每例患者肿瘤独特的DNA序列突变特征通过算法设计而成, 其佐剂为脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticle, LNP)。目前已进入 II b 期临床试验 (NCT03897881), 最新研究结果显示, mRNA-4157 与帕博利珠单抗联用可使黑色素瘤患者复发和死亡风险降低49%, 转移风险降低62%^[9]。基于 II b 期的研究数据, 美国食品药品监督管理局授予 mRNA-4157 联合帕博利珠单抗用于高危黑色素瘤患者辅助治疗的突破性疗法认定。2023年7月, Moderna和默沙东宣布启动了另一项 III 期临床试验 (NCT05933577), 主要评估 mRNA-4157 联合帕博利珠单抗作为肿瘤完全切除后、复发风险较高的黑色素瘤 II B ~ IV 期患者联合治疗的疗效, 最终结果将于2029年公布^[10]。

目前, 多项临床试验正在积极评估共享肿瘤抗原 (FixVac) 固定组合的mRNA脂质复合疫苗。一项 II 期试验 (NCT03289962) 正在评估肿瘤疫苗 BNT122 (BNT122是一种阳离子脂质复合物mRNA新抗原疫苗)。试验观察BNT122联合阿替利珠单抗在局部晚期或转移性实体瘤患者中的疗效与安全性。研究共纳入132例患者, 最常见的肿瘤是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、三阴性乳腺癌、黑色素瘤、结直肠癌, 大多数不良反应为1 ~ 2级, 未观察到剂量限制性毒性。在至少接受过1次用药后评估的108例患者中, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为8% (9例), 53例 (49%) 患者为疾病稳定^[11]。

2023年6月, 美国BioNTech公司发布了个体化RNA新抗原疫苗治疗胰腺癌 II 期临床试验 (NCT05968326) 结果, 其开发的 autogene cevumeran 是基于 BioNTech 的个体化新抗原特异性免疫疗法癌症疫苗技术平台生成的个体化新抗原疫苗。该疫苗的抗原是 autogene cevumeran, 其含有高达20种主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 类和 MHC II 类分子限制的新抗原, 佐剂为 LNP。临床试验设计为研究人员依次给药阿替利珠单抗、autogene cevumeran 和 mFOLFIRINOX 化疗, 在中位随访时间为18个月时, 获得新抗原特异性免疫反应患者的无复发生存 (recurrence free survival, RFS) 时间显著长于无疫苗激发免疫反应的患者。获得免

疫反应组中位RFS时间尚未达到, 未获得免疫反应组中位RFS时间为13.4个月^[12]。

虽然截至目前尚未有临床上市的mRNA肿瘤疫苗, 早期临床试验的结果也仅显示出适度的临床疗效^[13]。但随着mRNA疫苗结构、稳定性和递送方法的优化, 以及个性化制剂、低制造成本和快速可扩展生产的相关优势^[14], mRNA疫苗必然会发挥其作为未来癌症治疗关键策略的潜力。正在进行的临床 I 期和 II 期试验也预示着未来将看到更多的mRNA肿瘤疫苗进入市场^[15]。

1.3 新抗原树突状细胞 (dendritic cell, DC) 疫苗

DC是目前认为机体中功能最强大的专职抗原递呈细胞 (antigen presenting cells, APC) ^[16], 其能高效摄取、加工处理和递呈抗原, 从而激活T淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应^[17]。同时, DC也参与B淋巴细胞的激活, 分泌多种细胞因子, 进行免疫调节^[18]。截至2024年3月, 通过临床试验资料库 (<https://clinicaltrials.gov/>) 检索DC疫苗与肿瘤相关临床试验发现, 立项总数已达382项, 其中185项已完成、39项仍在招募、158项未招募及状态未知 (检索条件为“dendritic cell vaccine” and “cancer”)。

2021年, 一项 I 期临床试验 (NCT02956551) 公布了研究个性化新抗原DC疫苗 (Neo DCVac) 治疗12例重度转移性肺癌的结果。该疫苗总体安全性良好, ORR为25%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为75%, 中位无进展生存 (progression-free survival, PFS) 时间为5.5个月, 总生存 (overall survival, OS) 时间为7.9个月。当与免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗联合使用时, Neo-DCVac显示出协同治疗效果, 表明Neo DCVac可诱导特异性T淋巴细胞免疫, 该试验首次证明了基于新抗原的DC疫苗对癌症患者的疗效^[19]。

2023年9月, 北京立康生命科技有限公司自主研发的LK101注射液正式进入 I 期临床试验 (NCT06054932), LK101注射液是负载患者个性化肿瘤新抗原mRNA的自体DC疫苗, 编码数十例患者自体肿瘤的个性化新抗原靶点, 采用mRNA-DC疫苗形式, 将mRNA由体外转导入DC, 从而可以有效发挥mRNA疫苗和DC疫苗的优势, 无需体内注射免疫佐剂和mRNA包裹材料, 在发挥高效、高

特异性抗肿瘤免疫活性的同时, 提高了药物的安全性和耐受性。这标志着我国开展临床试验的个性化肿瘤新抗原DC疫苗已经出现。

1.4 新抗原合成肽疫苗

合成肽疫苗包括短肽疫苗和长肽疫苗^[20]。短肽通常是指长度为8 ~ 10个氨基酸的肽, 代表最小的T淋巴细胞表位^[21], 大多数短肽疫苗直接与MHC I类分子相结合, 不经过APC加工处理, 从而引起的免疫应答效力较弱且易出现耐受性。而长肽疫苗中的多肽必须由专职APC摄取、加工、处理并进行提呈, 结合T淋巴细胞抗原识别受体和共刺激分子的作用使特异性T淋巴细胞活化, 引起较强的特异性免疫应答^[22]。

NEO-PV-01是Neon Therapeutics公司研发的个性化新抗原疫苗, 其 I b期临床试验 (NCT03380871) 已完成并于2022年发布成果^[23]。NEO-PV-01疫苗的抗原由多达20个新抗原组成, 长度为14 ~ 35个氨基酸, 是来自个体患者突变的肿瘤DNA而合成的长肽, 采用TLR3激动剂poly-ICLC作为免疫佐剂^[24]。临床试验设计主要是个性化新抗原疫苗NEO-PV-01、化疗、程序性细胞死亡蛋白1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂治疗的联合治疗方案。试验结果表明, NEO-PV-01联合帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂是安全且耐受性良好的, 接种疫苗后患者的肿瘤最大径减少 $\geq 30\%$ 。注射疫苗患者的OS时间和PFS时间均长于仅接受化疗和PD-1免疫治疗的患者, 平均有55%的疫苗表位产生了T淋巴细胞应答, 与野生型肽相比, 患者对新抗原表位的反应通常更强, 39%和31%的疫苗多肽分别观察到CD4⁺淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞应答。

美国Dana-Farber癌症中心研发的NeoVax是一种由至多20种患者个性化的肿瘤新抗原多肽组成的疫苗, 注射后会诱导特异性T淋巴细胞的增殖, 从而激活特异性免疫反应^[25]。一项已经完成的 I 期临床试验 (NCT01970358) 结果显示, 在NeoVax治疗后的4年内, 所有8例晚期黑色素瘤术后患者均存活, 其中6例未显示出活动性病灶的迹象。研究发现接种疫苗后, 新抗原特异性T细胞反应不仅具有长期持久性, 还扩展到识别其他与黑色素瘤相关的抗原表位。因此NeoVax具有更强更持久的抗肿瘤疗效^[26]。

2021年南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心研发了一种个体化多表位新抗原肽纳米疫苗PNVAC^[27]。研究团队根据肿瘤组织样本全外显子组测序的结果,设计了9条高亲和力的突变表位肽作为疫苗设计的靶肽,这些新抗原肽均被偶联到两亲性脂质DSPE-PEG2000-NHS上形成两亲性分子,将9种亲性分子在水溶液中混合即可自主装成均一稳定的多表位纳米疫苗PNVAC。与传统的肿瘤肽疫苗相比,基于纳米技术的肿瘤新抗原肽疫苗可将抗原靶向递送至淋巴器官,促进抗原的交叉递呈,减少体内抗原的快速清除,从而提高APC的抗原摄取效率。鉴于PNVAC在临床前研究中展示出良好的淋巴结靶向能力和显著诱导肿瘤特异性CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞免疫反应的能力,研究团队启动并完成了国内外首个前瞻性胃癌I期临床试验(ChiCTR1800017319),证实个体化新抗原纳米疫苗将术后病理分期为IIIB/IIIC/IVA期的易复发胃癌1年和2年的RFS率提高30%,PNVAC延缓了高风险胃癌的术后复发,显示出很好的安全性和免疫原性,为未来进一步开发新抗原疫苗奠定了方向。

1.5 新抗原病毒载体疫苗

病毒载体疫苗是使用复制缺陷或减毒的病毒作为载体制备而成,病毒蛋白本身可以诱发抗肿瘤免疫^[28]。由于其发展相对成熟,安全性良好,且无需佐剂就能诱导强烈的T淋巴细胞特异性免疫反应,在肿瘤疫苗的治疗中具有重大意义^[29]。目前已被研究的病毒载体包括腺病毒、痘病毒和疱疹病毒等^[30]。

NOUS-PEV是由瑞士Nouscom公司生产的一种基于腺病毒和痘病毒载体的个性化癌症疫苗,表达了约60个通过二代测序鉴定的患者特异性新抗原。目前NOUS-PEV正在Ib期临床试验(NCT04990479)中进行评估,包括黑色素瘤及NSCLC。截至2022年6月,中位随访时间为6.9个月,未观察到剂量限制性毒性和与NOUS-PEV相关大于1级的发热和高血压。中位随访11个月时,临床疗效数据显示,4例部分缓解,1例疾病稳定,1例疾病进展^[31]。

2022年8月,美国Gritstone Bio公司在*Nature Medicine*上发表了以个性化、异源黑猩猩腺病毒(ChAd68)和自扩增mRNA(samRNA)为基础的

新抗原疫苗的I期临床试验的中期结果。该疫苗的抗原是异源黑猩猩腺病毒(ChAd68)和委内瑞拉马脑炎病毒samRNA载体的肿瘤新抗原,无额外佐剂。在晚期14例转移性实体瘤患者中,研究团队评估了针对个性化预测的癌症新抗原的免疫原性,以及深入分析异源疫苗方案引起的T细胞反应,首次在人体中的数据显示,该疫苗能诱导CD8⁺T淋巴细胞对预测的患者特异性癌症新抗原反应,接种新型疫苗可改善微卫星稳定型肠癌患者的OS时间。该疫苗方案无剂量限制毒性,具有良好的安全性和耐受性,其中治疗相关不良事件>10%,包括发热、疲劳、肌肉骨骼和注射部位疼痛和腹泻,严重的治疗相关不良事件包括发热、十二指肠炎、转氨酶升高和甲状腺功能亢进等^[32]。

2 新抗原肿瘤疫苗存在的问题和应对策略

2.1 新抗原肿瘤疫苗面临的共性挑战

新抗原肿瘤疫苗的临床试验虽然正在不断增加,且前景较好,但在当前阶段仍然面临诸多挑战,主要包括:①新抗原的筛选与鉴定是肿瘤新抗原疫苗制备的先决条件,而由于新抗原疫苗的个性化,筛选与鉴定所需的周期长,可能导致错过肿瘤治疗的最佳窗口期^[33]。此外,临床试验中还可能出现患者无法生产疫苗的情况,原因是活检中肿瘤细胞数量少,或预测的高质量新抗原不足。因而开发高效、快速、个性化的新抗原预测模型和鉴定技术是新抗原疫苗进一步突破的关键^[34]。②“冷肿瘤”的免疫原性低,难以被免疫系统识别,产生强有力的免疫反应。同时,肿瘤细胞通过多种途径进行免疫逃逸,如表位丢失或MHC I类分子的下调等机制^[35]。为克服免疫逃逸对新抗原疫苗疗效的影响,目前常采用联合治疗的策略,最常见的是新抗原疫苗与ICIs联合使用,如PD-1/程序性细胞死亡配体1、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抑制剂等,可抑制关键免疫细胞表面受体与配体的结合^[36]。

2.2 新抗原mRNA肿瘤疫苗面临的挑战

目前,mRNA肿瘤疫苗的临床试验数量正在迅速增加,尽管取得了实质性进展,但mRNA肿瘤疫苗仍然面临着许多挑战:①识别肿瘤特异性突变并预测单个HLA等位基因对应的新表位依旧十分困难,如何保证mRNA肿瘤疫苗的免疫原性和有

效性将成为mRNA肿瘤疫苗进一步突破的一大关键点^[37]。此外，由于肿瘤疫苗需要快速和大规模的生产实践，技术和监管问题也是mRNA肿瘤疫苗生产在未来需要解决的障碍。②疫苗最可行的接种方式也是需要被验证的挑战，给药途径决定了mRNA分布及其疫苗效力。皮内和皮下注射的mRNA肿瘤疫苗容易被局部APC摄取，但这2种给药方式通常会刺激局部注射部位产生较大的不良反应^[38]。经鼻内给药的mRNA肿瘤疫苗可到达外周淋巴结的APC，淋巴结内注射则可直接到达淋巴APC，但这种接种方式烦琐且只能小剂量注射^[39]。同样的限制也存在于肿瘤内注射，其主要通过编码共激活分子的mRNA诱导局部组织的炎症反应。肌内注射引起的注射部位不良反应较少，被认为是一种常见且可行的接种途径，目前批准的mRNA SARS-CoV-2疫苗都是通过肌内注射来进行递送^[40]；静脉注射则可使mRNA到达较多淋巴器官，与局部注射相比，这种给药方法已被证明能激发强烈的CD8⁺T淋巴细胞应答^[41]。③治疗性的mRNA肿瘤疫苗作为单一疗法时需要足够的疫苗效力，并进行多次给药来诱导肿瘤产生特异性免疫反应，当其被用于治疗早期癌症患者或作为患者的辅助疗法时，基于mRNA的肿瘤疫苗单一疗法可能是一种有效的治疗方式。但由于癌症晚期的肿瘤微环境具有高度免疫抑制作用，mRNA肿瘤疫苗单一疗法需与其他免疫治疗方法，如ICIs、溶瘤病毒和过继细胞疗法等联合使用^[42]。

2.3 新抗原DC疫苗面临的挑战

尽管已有研究证明，负载抗原的DC疫苗诱导的免疫应答比单独由抗原和佐剂组成的疫苗更强^[43]，目前与DC疫苗治疗肿瘤相关的大量临床试验正在进行，但DC疫苗尚未在临床实践中充分发挥其潜力^[44]。继续研究和改进DC疫苗接种策略，克服现存的限制，是DC疫苗发展的关键。DC疫苗现存的问题主要包括：①晚期肿瘤免疫微环境具有强势的抑制作用，其对DC疫苗和T淋巴细胞活化的反应力减弱，导致发生肿瘤晚期转移的患者疗效下降^[45]。②DC疫苗未能激活最佳的T淋巴细胞反应。造成该限制的一个因素是使用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子使外周血单核细胞成熟，从而产生单核细胞衍生的DC，这类DC转移到淋巴结的能

力有限^[46]，而DC向淋巴结的转移对于T细胞-抗原的相互作用有着至关重要的意义，因此DC疫苗未能激活最佳的T细胞反应。③DC疫苗的生产成本高昂且复杂，进一步对其进入临床中的广泛应用构成挑战。因而需改进DC疫苗的生产和管理，以提高其有效性^[47]。

2.4 新抗原合成肽疫苗面临的挑战

合成肽疫苗是天然氨基酸合成的疫苗，其通常能在反应时分解，不良反应较小。虽然合成肽疫苗是早期肿瘤疫苗的研究热点，但其研究进展始终缓慢，主要存在的挑战为合成肽疫苗的免疫原性偏弱，需佐剂辅助并多次接种。有临床研究表明，接种亚单位蛋白质肿瘤疫苗难以发挥足够的抗肿瘤作用^[48]，因此对于有效疫苗佐剂的开发、载体优化及肿瘤表位的设计是合成肽疫苗进一步发展需完成的工作。纳米化肽疫苗可以提高肽疫苗的免疫激活功能达10~20倍，代表了一个值得关注的方向。

2.5 新抗原病毒载体疫苗面临的挑战

病毒载体疫苗是肿瘤治疗性疫苗未来的重要发展趋势之一。其面临的挑战主要有：①抗病毒的免疫反应会杀伤病毒载体，导致同一病毒载体疫苗不能被重复接种。为了解决这一问题，通常采用将一种病毒载体递送肿瘤抗原后，用不同病毒载体递送相同肿瘤抗原加强抗肿瘤免疫反应^[49]；同时也会采用病毒载体疫苗与ICIs联合应用的方式，提高病毒载体疫苗的效力并克服肿瘤免疫抑制环境^[50]。②病毒载体疫苗存在潜在的不良反应，常见的包括注射部位疼痛、头痛、流感样疾病、发热、恶心、腹泻、皮疹、红斑、瘙痒、肌痛和呼吸困难等。众多临床试验显示，严重的不良事件不太常见，但可能出现免疫系统紊乱、精神障碍和肺栓塞等疾病，某些情况下也可观察到疫苗不同程度的毒性作用。此外，疫苗诱导的免疫反应，特别是T淋巴细胞反应，有可能导致肿瘤伪进展^[51]。因而必须仔细监测和管理这些免疫相关反应，以确保病毒载体疫苗的安全性和有效性。

3 总结与展望

在过去肿瘤免疫治疗新兴发展的几十年中，肿瘤疫苗在免疫治疗领域表现出较大的潜力。随着未来肿瘤治疗性疫苗相关难点的技术性突破，新抗原

肿瘤疫苗未来的发展充满了希望。本文主要介绍了新抗原肿瘤治疗性疫苗近年来的相关临床试验, 以及不同种类的新抗原肿瘤疫苗现存的挑战及应对策略。其未来研发的展望主要有以下几个方面。①个性化治疗: 根据患者的独特基因组和不同肿瘤特征设计, 有助于提高治疗的精准性, 减少新抗原肿瘤疫苗的不良反应。②多抗原疫苗: 新抗原疫苗靶向多抗原位点设计, 提高其免疫原性, 更好地激活患者的免疫系统。③治疗范围扩大: 随着技术的发展, 新抗原肿瘤疫苗的治疗范围可能扩大到更多类型的癌症。此外, 肿瘤疫苗联合其他癌症治疗方法(如ICIs、放疗等)将成为未来研究的热点。④记忆效应增强: 未来的研究可能将更加注重如何增强新抗原肿瘤疫苗的记忆效应, 使患者的免疫系统长期激活并提高其耐受性。⑤生产和应用技术改进: 随着生物技术和制药技术的不断进步, 肿瘤治疗性疫苗的生产和应用技术也将不断改进。这可能包括更高效的疫苗生产方法、更便捷的患者应用途径等。相信新抗原肿瘤疫苗在不久的将来会有进一步突破, 其发展终将迎来曙光, 为癌症患者带来新的希望。

参考文献

- SAHIN U, TÜRECI Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 359(6382):1355-1360.
- ZHANG J, FAN B, CAO G, et al. Direct presentation of tumor-associated antigens to induce adaptive immunity by personalized dendritic cell-mimicking nanovaccines[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(47):e2205950.
- LINETTE G P, STADTMAUER E A, MAUS M V, et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma[J]. *Blood*, 2013, 122(6):863-871.
- BLASS E, OTT P A. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(4):215-229.
- GRIMMETT E, AL-SHARE B, ALKASSAB M B, et al. Cancer vaccines: past, present and future: a review article[J]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1):31.
- BADEN L R, EL SAHLY H M, ESSINK B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(5):403-416.
- GUAN S, ROSENECKER J. Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems[J]. *Gene Ther*, 2017, 24(3):133-143.
- VISHWESHWARIAH Y L, DOKHOLYAN N V. mRNA vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1029069.
- CARVALHO T. Personalized anti-cancer vaccine combining mRNA and immunotherapy tested in melanoma trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(10):2379-2380.
- No author listed mRNA vaccine slows melanoma recurrence[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(6):1278.
- LOPEZ J S, CAMIDGE R, IAFOLLA M, et al. A phase I b study to evaluate RO7198457, an individualized neoantigen specific immunotherapy (INeST), in combination with atezolizumab in patients with locally advanced or metastatic solid tumors[J]. *Amer Assoc Cancer Res*, 2020, 9:80.
- ROJAS L A, SETHNA Z, SOARES K C, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2023, 618(7963):144-150.
- LI Y, WANG M, PENG X, et al. mRNA vaccine in cancer therapy: Current advance and future outlook[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(8):e1384.
- FAGHFURI E, POURFARZI F, FAGHFOURI A H, et al. Recent developments of RNA-based vaccines in cancer immunotherapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(2):201-218.
- DOLGIN E. The tangled history of mRNA vaccines[J]. *Nature*, 2021, 597(7876):318-324.
- MARCISCANO A E, ANANDASABAPATHY N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity[J]. *Semin Immunol*, 2021, 52:101481.
- WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1):7-24.
- RANDOLPH G J. Dendritic cells: the first step[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(3):e20202077.
- DING Z, LI Q, ZHANG R, et al. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):26.
- MELIEF C J, VAN DER BURG S H. Immunotherapy of established (pre)malignant disease by synthetic long peptide vaccines[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(5):351-360.
- CHEN X, YANG J, WANG L, et al. Personalized neoantigen vaccination with synthetic long peptides: recent advances and future perspectives[J]. *Theranostics*, 2020, 10(13):6011-6023.
- ROSALIA R A, QUAKKELAAR E D, REDEKER A, et al. Dendritic cells process synthetic long peptides better than whole protein, improving antigen presentation and T-cell activation[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(10):2554-2565.
- AWAD M M, GOVINDAN R, BALOGH K N, et al. Personalized neoantigen vaccine NEO-PV-01 with chemotherapy and anti-PD-1 as first-line treatment for non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(9):1010-1026.e11.
- OTT P A, HU-LIESKOVAN S, CHMIELOWSKI B, et al. A Phase I b trial of personalized neoantigen therapy plus anti-PD-1 in patients with advanced melanoma, non-small cell lung cancer, or bladder cancer[J]. *Cell*, 2020, 183(2):347-362.e24.
- OTT P A, HU Z, KESKIN D B, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662):217-221.

- [26] HU Z, LEET D E, ALLESØE R L, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3):515-525.
- [27] LIU Q, CHU Y, SHAO J, et al. Benefits of an immunogenic personalized neoantigen nanovaccine in patients with high-risk gastric/gastroesophageal junction cancer[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(1):2203298.
- [28] HE Q, GAO H, TAN D, et al. mRNA cancer vaccines: advances, trends and challenges[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(7):2969-2989.
- [29] WARDEN C, TANG Q, ZHU H. Corrigendum to "herpesvirus BACs: past, present, and future"[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:6870815.
- [30] SCHLOM J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(8):599-613.
- [31] BECHTER O, D'ALISE A M, LEONI G, et al. Abstract LB196: NOUS-PEV, a personalized cancer immunotherapy targeting neoantigens, induces long lasting, tumor infiltrating memory T cells[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(8):LB196.
- [32] PALMER C D, RAPPAPORT A R, DAVIS M J, et al. Individualized, heterologous chimpanzee adenovirus and self-amplifying mRNA neoantigen vaccine for advanced metastatic solid tumors: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2022, 28(8):1619-1629.
- [33] XIA H, MCMICHAEL J, BECKER-HAPAK M, et al. Computational prediction of MHC anchor locations guides neoantigen identification and prioritization[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(82):eabg2200.
- [34] CHONG C, COUKOS G, BASSANI-STERBERG M. Identification of tumor antigens with immunopeptidomics[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(2):175-188.
- [35] DHATCHINAMOORTHY K, COLBERT J D, ROCK K L. Cancer immune evasion through loss of MHC class I antigen presentation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:636568.
- [36] LIN M J, SVENSSON-ARVELUND J, LUBITZ G S, et al. Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(8):911-926.
- [37] BIDRAM M, ZHAO Y, SHEBARDINA N G, et al. mRNA-based cancer vaccines: a therapeutic strategy for the treatment of melanoma patients[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(10):1060.
- [38] HOU X, ZAKS T, LANGER R, et al. Lipid nanoparticles for mRNA delivery[J]. *Nat Rev Mater*, 2021, 6(12):1078-1094.
- [39] PARDI N, HOGAN M J, PORTER F W, et al. mRNA vaccines - a new era in vaccinology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(4):261-279.
- [40] THOMAS K S. Intramuscular Injections for COVID-19 vaccinations[J]. *J Nucl Med Technol*, 2021, 49(1):11-12.
- [41] SAYOUR E J, DE LEON G, PHAM C, et al. Systemic activation of antigen-presenting cells via RNA-loaded nanoparticles[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 6(1):e1256527.
- [42] MACKENSEN A, HAANEN J B A G, KOENECKE C, et al. CLDN6-specific CAR-T cells plus amplifying RNA vaccine in relapsed or refractory solid tumors: the phase 1 BNT211-01 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(11):2844-2853.
- [43] DING Z, LI Q, ZHANG R, et al. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):26.
- [44] BOL K F, SCHREIBELT G, GERRITSEN W R, et al. Dendritic cell-based immunotherapy: state of the art and beyond[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8):1897-1906.
- [45] ROY S, SETHI T K, TAYLOR D, et al. Breakthrough concepts in immune-oncology: cancer vaccines at the bedside[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(4):1455-1489.
- [46] DE VRIES I J, KROOSHOOOP D J, SCHARENBOG N M, et al. Effective migration of antigen-pulsed dendritic cells to lymph nodes in melanoma patients is determined by their maturation state[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(1):12-17.
- [47] KACZMAREK M, POZNAŃSKA J, FECHNER F, et al. Cancer vaccine therapeutics: limitations and effectiveness-a literature review[J]. *Cells*, 2023, 12(17):2159.
- [48] ROUDKO V, GREENBAUM B, BHARDWAJ N. Computational prediction and validation of tumor-associated neoantigens[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:27.
- [49] HOLLINGSWORTH R E, JANSEN K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines[J]. *NPJ Vaccines*, 2019, 4:7.
- [50] FOY S P, MANDL S J, DELA CRUZ T, et al. Poxvirus-based active immunotherapy synergizes with CTLA-4 blockade to increase survival in a murine tumor model by improving the magnitude and quality of cytotoxic T cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(5):537-549.
- [51] PLATTEN M, BUNSE L, WICK A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma[J]. *Nature*, 2021, 592(7854):463-468.

收稿日期：2024-03-22

引用本文：余玥霖，刘芹，刘宝瑞. 新抗原肿瘤疫苗临床试验的研究现状与展望[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 154-160.