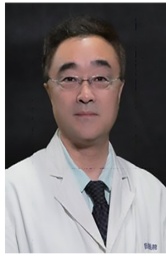


DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.002

· 专家论坛 ·

定制化抗癌利器：新抗原疫苗的临床探索与未来展望

褚雁鸿, 刘宝瑞(南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心暨南京大学临床肿瘤研究所, 江苏 南京 210008)



刘宝瑞 博士、教授、主任医师、美国得克萨斯大学安德森癌症中心博士后、博士生导师。现任南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤医学中心主任、免疫治疗中心主任, 南京大学临床肿瘤学研究所所长, 兼任中国临床肿瘤学会胃癌专家委员会副主任委员、江苏省抗癌协会整合肿瘤分会主任委员等, 中国抗癌协会整合肿瘤学分会前任主任委员、江苏省医学会肿瘤化疗与生物治疗分会前任主任委员。享受国务院政府特殊津贴专家, 中国医师奖获得者、江苏省突出贡献专家。主要从事疑难性肿瘤的个体化药物治疗及靶向免疫治疗。以第一作者或通信作者身份在 *J Nat Cancer Inst*、*J Clin Invest*、*J Clin Oncol*、*Nat Commun*、*Adv Funct Mater*、*Biomaterials* 等学术期刊发表 SCI 论文 200 余篇。主持科技部重大专项、国家自然科学基金(含国际合作研究重大项目和重点项目各 1 项)等多项研究课题, 先后获江苏省科学技术一等奖等 40 项科技奖, 获 16 项国家发明专利授权, 主编 *Personalized Management of Gastric Cancer* 等学术专著 5 部。



褚雁鸿 南京大学临床医学八年制博士毕业, 南京大学优秀博士毕业论文奖项获得者, 南京大学优秀毕业生, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心医师。从事新抗原肿瘤疫苗研究近十年, 以第 1 作者或共同第 1 作者在 *Adv Sci*、*Theranostics*、*J Nanobiotechnol*、*NPG Asia Mater* 等学术期刊发表 SCI 论文 6 篇。主持国家自然科学基金青年项目 1 项, 参与国家自然科学基金、科技部重大专项等多项研究课题, 入选江苏省“双创”人才项目。参编 *New Topics in Vaccine Development*、《肿瘤个体化与靶向免疫治疗学》等学术专著。

[摘要] 免疫疗法正引领抗肿瘤治疗领域迈向新时代, 其中新抗原疫苗作为免疫治疗的先锋力量, 正以前所未有的速度推进其基础研究与临床试验, 成果迭出, 彰显出广阔的发展前景。本文聚焦于新抗原疫苗领域的最新进展, 详细介绍备受瞩目的长肽疫苗与 mRNA 疫苗两大亮点。肽疫苗因生产高效、易规模化而受关注, 虽存在降解快等限制, 但纳米载体等技术可帮助其扬长避短, 目前长肽疫苗在黑色素瘤、脑胶质瘤等多种实体瘤患者中均显示出不错的疗效, 纳米化的短肽疫苗也在胃癌辅助治疗中展露优势。mRNA 疫苗因在新冠疫情防控中应用广泛受到关注, 其安全性及编码多种抗原的优势使其成为肿瘤疫苗热点, 如编码多个 KRAS 突变的 RNA 疫苗在胰腺癌中展现出良好效果。且多项研究表明新抗原疫苗联合免疫检查点抑制剂或过继性细胞治疗可发挥协同作用, 进一步提高疗效。文章深入剖析当前新抗原疫苗在临床转化阶段所面临的诸多挑战, 并在此基础上, 积极探索并讨论可能的应对策略, 旨在为新抗原疫苗未来的发展方向启迪新思维, 开辟新路径。

[关键词] 新抗原; 疫苗; 合成肽; mRNA; 肿瘤免疫微环境

[中图分类号] R733.3; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 11-1051-10

Customized anti-cancer tools: clinical exploration and prospects of neoantigen vaccines

CHU Yanhong, LIU Baorui (Comprehensive Cancer Center of Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University & Clinical Cancer Institute of Nanjing University, Nanjing 210093, Jiangsu, China)

[Abstract] Immunotherapy is propelling the field of anti-tumor treatment into a new era, with neoantigen vaccine serving as a pioneering force in immunotherapy. These vaccines are advancing their basic research and clinical trials at an unprecedented speed, yielding promising results and demonstrating substantial development potential. This review focuses on the latest progress in neoantigen vaccine research, with detailed introduction to the two major highlights: long peptide vaccines and mRNA vaccines. Peptide

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(No. 82202999)

[作者简介] 褚雁鸿(1995—), 女, 主要从事新抗原肿瘤疫苗的研究。E-mail: chu950518@163.com

[通信作者] 刘宝瑞, E-mail: baorui@nju.edu.cn

vaccines have attracted attention for their efficient production and scalability, though their rapid degradation poses a challenge. Advances in nanocarrier technologies help mitigate this limitation, and long-peptide vaccines have demonstrated promising efficacy in patients with various solid tumors, including melanoma and glioblastoma. Additionally, nanoparticle-based short peptide vaccines have demonstrated advantages in adjuvant gastric cancer therapy. mRNA vaccines, widely recognized for their application in COVID-19, have become a hotspot in cancer vaccine development due to their safety and ability to encode multiple antigens. For example, RNA vaccines encoding various KRAS mutations have shown favorable outcomes in pancreatic cancer. Furthermore, several studies suggest that combining neoantigen vaccines with immune checkpoint inhibitors or adoptive cell therapies can exert synergistic effects, further enhancing efficacy. This article delves into the challenges faced by neoantigen vaccines in the clinical translation phase and, based on this, actively explores and discusses potential strategies to address these challenges. The aim is to inspire new ideas and pave the way for future advancements in neoantigen vaccine development.

[Key words] neoantigen; vaccine; synthetic long peptide; mRNA; tumor immune microenvironment

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(11): 1051-1060. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.002]

疫苗作为20世纪的重要医学进步,不仅限于预防传染病,随着免疫学的发展,其应用还拓展至治疗感染和恶性肿瘤领域。特别是肿瘤治疗性疫苗,通过主动免疫扩大肿瘤特异性T细胞反应,诱导并扩增针对靶抗原的免疫反应,形成长期免疫记忆,这一进步为癌症治疗开辟了新途径^[1]。近年来,随着高通量基因测序和大数据分析技术的应用,新抗原概念应运而生。新抗原是肿瘤突变产生的特异性抗原,相较于肿瘤相关抗原,具有更强的肿瘤特异性和T细胞受体亲和力,更易触发免疫应答^[2]。研究^[3]表明,新抗原数量与T细胞活性及患者生存期延长正相关,是产生有效抗肿瘤免疫应答的关键靶点。新抗原诱导产生抗原特异性CD4⁺和CD8⁺T细胞,是患者长期生存的主要原因。此外,新抗原数量与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的疗效具有相关性,在对ICI响应的恶性黑色素瘤和非小细胞肺癌患者中可以见到新抗原特异性T细胞的扩增^[4-5]。目前,新抗原疫苗已成为免疫治疗领域的研究热点,全球有超过140项的相关临床试验正在进行或已完成。本文将重点介绍长肽疫苗与mRNA疫苗两大亮点(表1、2),分析新抗原疫苗在临床转化阶段的挑战并探讨应对策略,为新抗原疫苗的未来发展方向提供新思路。

1 新抗原疫苗的最新进展

目前,许多靶向新抗原的疫苗平台已进入临床试验阶段,这些平台包括基于肽、DNA、RNA、腺病毒和DC等开发的疫苗。其中超过50%的试验使用了合成长肽(synthetic long neopeptide, SLP)加佐剂的组合。而新冠大流行期间mRNA疫苗取得的成功验证了mRNA技术的巨大潜力,全球研究者正将癌症作为mRNA技术的下一个目标。

1.1 肽疫苗

肽疫苗具有显著优势,其生产简便快捷、易于大规模生产,以及经临床试验证实的疗效和高安全性。然而,其体内易降解的特性限制了抗原肽到达次级淋巴

器官,从而影响了免疫应答的激活^[6]。幸运的是,随着肽体外加工技术的不断进步,未来可以通过多样化的载体(如纳米材料、细菌等)来弥补这一不足,提升肽疫苗的效果^[7]。

2017年,美国Dana-Farber癌症研究院在*Nature*杂志上宣布针对肿瘤突变的个性化新抗原疫苗在恶性黑色素瘤患者治疗中获得惊人效果^[8]。该团队结合全外显子测序和RNA测序为每例患者接种了20条SLP和佐剂,新抗原疫苗诱导产生了强效的抗原特异性T细胞免疫反应,接种新抗原疫苗的6例黑色素瘤患者中,4例肿瘤完全消退,且32个月内无复发。2019年,该团队在*Nature*杂志上再次报道了新抗原疫苗在脑胶质瘤患者中进行的I期临床试验取得成功^[9],即使肿瘤突变负荷低的脑胶质瘤患者也能从新抗原疫苗治疗中获益,显著延迟肿瘤复发,引起了学术界巨大反响。2016年,来自中国天津的团队^[10]将新抗原疫苗接种于多线治疗失败的晚期肺癌患者,肺部病灶得到迅速缓解。2020年,福州医科大学附属孟超肝胆医院团队^[11]报道了1例晚期集合管癌,在新抗原疫苗接种和T细胞免疫治疗后,该患者的疾病稳定,骨痛得到明显缓解。浙江大学附属邵逸夫医院与杭州纽安津生物科技有限公司通过临床合作,在*Clin Cancer Res*上发表了新抗原个体化多肽疫苗单药治疗泛癌种晚期实体瘤患者的临床试验,最好缩瘤率为16.7%,疾病控制率为71.4%(15/21),没有CR和PR的患者^[12]。2022年南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心团队^[13]采用双亲性纳米材料构建了个体化新抗原纳米疫苗(personalized neoantigen nanovaccine, PNVAC)平台,通过靶向淋巴结可提高抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)数量,激活特异性免疫细胞的程度提高10倍之多,在黑色素瘤和胃癌小鼠模型中,对抗肿瘤复发方面表现出优越的保护效果。PNVAC在高风险胃癌/胃食管结合部癌患者的术后预防临床试验中,仅有1例患者术后1年内复发,2年无病生存率高达82.4%(14/17),显著高于历史记录,

且PNVAC诱导的多功能CD4⁺和CD8⁺T细胞反应具有持久性,接种疫苗1年后仍然明显^[14]。来自美国MD安德森癌症中心的团队^[15]同样构建了新抗原纳米疫苗平台(ELI-002 2P),将KRAS G12D和G12R突变肽与佐剂均纳米化,用于治疗存在微小残余病灶[循环肿瘤DNA和/或血清肿瘤抗原阳性]的20例胰腺癌患者和5例结直肠癌患者(NCT04853017)。2024年发表在*Nat Med*上的数据显示,25例患者中有21例诱导出KRAS突变特异性

的T细胞反应,中位无复发生存时间为16.33个月。2024年,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology,ASCO)会议公布的ELI-002 7P疫苗是对ELI-002 2P疫苗的升级,将KRAS的突变靶点由2个增加到了7个:G12D、V、R、C、S、A和G13D。同时,ELI-002 7P疫苗也展现出了更强的免疫原性:截至2023年12月18日的数据显示,所有入组的患者($n = 11$)均检测到多功能的KRAS突变特异性T细胞反应^[16]。

表1 新抗原肽疫苗临床试验总结

疫苗	肿瘤类型	分期	治疗方式	结果	NCT号
NeoVax	黑色素瘤	I	20个新抗原长肽+poly-ICLC	新抗原肽疫苗可诱导CD4 ⁺ T细胞和CD8 ⁺ T细胞应答,并可与ICI联合使用	NCT01970358
	脑胶质瘤	I b	20个新抗原长肽+poly-ICLC	新抗原特异性T细胞在颅内及循环中均存在	NCT02287428
	肾细胞癌	I	7~20个新抗原长肽+poly-ICLC+局部注射伊匹单抗	进行中	NCT02950766
	黑色素瘤	I b	7~20个新抗原长肽+poly-ICLC+纳武单抗+局部注射伊匹单抗	进行中	NCT03929029
GAPVAC	脑胶质瘤	I	新抗原+共享抗原双疫苗+poly-ICLC+GM-CSF	新抗原可以在低突变负荷的冷肿瘤中诱导CD4 ⁺ T细胞和CD8 ⁺ T细胞应答	NCT02149225
ELI-002 2P	存在微小残余病灶的KRAS突变胰腺癌、结直肠癌	I	新抗原肽+CpG-7909	21/25诱导出KRAS突变特异性的T细胞反应,中位无复发生存时间为16.33个月	NCT04853017
ELI-002 7P	KRAS/NRAS突变实体瘤	I/II	新抗原肽+CpG-7909	进行中	NCT05726864
GEN-009	黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞癌、肾细胞癌、尿路上皮癌	II a	7~20个新抗原长肽+poly-ICLC+纳武单抗/派姆单抗	进行中	NCT03633110
PGV001	晚期实体瘤	I	10个新抗原长肽+poly-ICLC	进行中	NCT02721043
AutoSynVax (ASV)	晚期实体瘤	I a	24个新抗原长肽+热休克蛋白70+QS-21	进行中	NCT02992977
N/A	胰腺癌	I	新抗原肽+poly-ICLC	进行中	NCT03956056
N/A	非小细胞肺癌	I	新抗原肽+EGFR TKI/抗血管生成	进行中	NCT04487093
PNV21-001	黑色素瘤、乳腺癌	I	新抗原肽+poly-ICLC+纳武单抗	进行中	NCT05098210
PEP-NEO-001	肿瘤	I	新抗原肽+ISA-51	进行中	NCT04509167
PEP-NEO-002	肿瘤	I	新抗原肽+GM-CSF	进行中	NCT05475106
HJ-N-001	非小细胞肺癌	I	新抗原肽	进行中	NCT04397926
PNeoVCA	中晚期实体瘤	I	新抗原长肽+派姆单抗+环磷酰胺+沙格司亭	进行中	NCT05269381
iNeo-Vac-P01	胰腺癌	I	新抗原肽+GM-CSF	进行中	NCT03645148
	晚期实体瘤	I	新抗原肽+GM-CSF	进行中	NCT03662815

poly-ICLC:一种TLR3激动剂,可用作疫苗佐剂;CpG-7909:一种TLR激动剂,可用作疫苗佐剂;QS-21:一种免疫刺激型皂苷,可用作疫苗佐剂;EGFR-TKI:表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor);ISA-51:一种油包水乳液佐剂,可用作疫苗佐剂;GM-CSF:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)。N/A:not applicable,不适用。

表2 新抗原 mRNA 疫苗临床试验总结

新抗原 RNA 疫苗	肿瘤类型	分期	联合治疗	结果	NCT 号
IVAC MUTANOME	黑色素瘤	I	RBL001/RBL002 mRNA 疫苗	检测到抗原特异性浸润淋巴细胞, 75% 的患者无进展生存期为 27 个月	NCT02035956
Autogene Cevumeran	胰腺癌	II	阿替利珠单抗 + mFOLFIRINOX	在 8/16 例患者中诱导出高强度的新抗原特异性 T 细胞反应	NCT05968326
	结直肠癌	II	-	11/11 例患者中均诱导出高强度的多表位新抗原特异性 T 细胞应答。	NCT04486378
	尿路上皮癌	II	纳武单抗	进行中	NCT06534983
V940	黑色素瘤	II	派姆单抗	进行中	NCT03815058
	黑色素瘤	II B	PD-1 单抗	疫苗联合 PD-1 单抗对比 PD-1 单抗单药: 18 个月无复发生存率为 79% vs 62%	NCT03897881
V941	非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌	I	-	未公布	NCT03948763
编码 KRAS 突变 G12C、D、V、G13C	实体瘤	-	PD-1 单抗	1 例食管癌患者获得部分缓解, 无进展生存期为 457 d, 总生存期为 457 d, 反应持续时间为 377 d	NCT03468244
N/A	实体瘤	-	PD-1 单抗	1 例食管癌患者获得部分缓解, 无进展生存期为 457 d, 总生存期为 457 d, 反应持续时间为 377 d	NCT03468244
CLDN6 uRNA-LPX	实体瘤	I / II	CLDN6 CAR-T 细胞	疾病控制率为 67%, 1/21 例获得完全缓解	NCT04503278
mRNA-0217/S001	胰腺癌	I	-	进行中	NCT05916261
PGV002	胃癌、食管癌、肝癌	I	PD-1/L1 单抗	进行中	NCT05192460
	晚期实体瘤	-	-	进行中	NCT05359354
SW1115C3	实体瘤	I	-	进行中	NCT05198752
HBV mRNA	肝癌	I	HBV	进行中	NCT05738447
mRNA-NP	黑色素瘤	I	PD-1 单抗	进行中	NCT05264974
N/A	晚期实体瘤	-	PD-1 单抗	进行中	NCT05949775

在大多数晚期恶性肿瘤的临床研究中,新抗原肽疫苗虽然产生了特异性的免疫反应,但这种免疫反应只是“星星之火”,如果不联合其他手段往往难以达到理想的抗肿瘤效果。美国 Neon Therapeutics 公司开展的 NT-001 临床研究^[17]评估了新抗原疫苗联合 PD-1 抗体治疗晚期转移性实体瘤的疗效和安全性。入组了 16 例晚期非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤及膀胱癌患者,在新抗原长肽疫苗接种前 12 周开始使用 PD-1 抗体,12 例患者肿瘤获得明显缓解,8 例患者初始就从 PD-1 抗体治疗中受益,但 4 例患者是在接种疫苗后肿瘤才明显退缩。新抗原疫苗与抗 PD-1 抗体联合治疗在无进展生存期方面表现出延长和持续改善,黑色素瘤、非小细胞肺癌和膀胱癌的客观反应率分别为 59%、39% 和 27%,与基于历史基准数据的 ICI 单药治疗相比具有优势。对于常规治疗方法失败的难治性实体瘤,南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心团队将 PNVAC 与 PD-1 抗体和/或抗血管生成药物科学组合。该研究入组 30 例晚期转移性实体瘤标准治疗失败的患者,2020 年 ASCO 会议发布的中期数据显示,该治疗方案客观缓解率达 40%,疾

病控制率为 70%,疗效令人振奋,其中有 4 例晚期患者肿瘤全部消失,无瘤生存期超过 1 年。

1.2 mRNA 疫苗

mRNA 疫苗具有多重优势,其耐受性好且易降解,不存在 DNA 疫苗可能引起的染色体整合风险;同时,mRNA 疫苗能激发体液免疫和细胞免疫,相比减毒活病毒和病毒载体疫苗,它非传染性且不会整合到宿主基因组中;此外,mRNA 疫苗可通过无细胞方式快速、经济、高效地生产,研发及工艺生产周期较传统路径显著缩短,商业化进程快 10 倍而成本仅为传统路径的 1/18;更重要的是,单一 mRNA 疫苗能编码多种抗原,实现对多种肿瘤的靶向,并增强对多点突变肿瘤患者的免疫反应^[18]。

裸露的 mRNA 疫苗是将 mRNA 分子仅保存在缓冲溶液中,这种疫苗可以采用皮内或淋巴结内注射的方式给药。过去 5 年中只有少数临床试验用裸 mRNA 疫苗治疗癌症^[19]。2017 年来自德国的团队在 *Nature* 上公布了新抗原 RNA 疫苗治疗恶性黑色素瘤的临床试验结果,13 例 III/IV 期患者中有 8 例 23 个月内无复发,所有患者都对疫苗编码的多个新抗原产生了 T 细

胞反应^[20]。

由于裸露的mRNA很容易被细胞外RNA酶降解, 研究者们开发了多种载药系统, 以优化mRNA的保存并促进APC对mRNA的摄取^[21]。脂质体复合物是最常用的mRNA载体, 带正电荷的阳离子脂质体自然地与带负电的mRNA结合并可促进APC的内吞作用^[22]。基于脂质体配方的新抗原mRNA疫苗(Autogene Cevumeran)成功在8/16例胰腺癌患者(2023年, *Nature*)^[23]和11/11位结直肠癌患者(2024年, ESMO大会)^[24]中诱导出高强度的新抗原特异性T细胞反应。2024年发表在*The Lancet*上的V940 mRNA疫苗(编码34种新抗原)与派姆单抗的组合疗法(KEYNOTE-942)进一步展现出巨大的发展潜力: 与派姆单抗单药治疗相比, 联合mRNA疫苗可以显著改善III、IV期黑色素瘤切除术后患者的无复发生存期, 18个月无复发生存率分别为79%和62%, 严重治疗相关不良反应率分别为14.4%与10%^[25]。除ICI外, mRNA疫苗与CAR-T细胞治疗联合也具有协同作用。一项正在进行的I/II期临床研究(BNT211-01, NCT04503278)就是用CLDN6编码的mRNA脂质复合疫苗来增强CLDN6 CAR-T细胞对CLDN6阳性晚期实体瘤患者的疗效。2023年发表在*Nat Med*上的早期数据显示, 在21例可评估患者中, 疾病控制率为66.7%(14/21), 其中有1例患者获得完全缓解^[26]。2024年ESMO大会上公布了BNT211-01的安全性数据, 总体符合预期^[27]。

2 新抗原疫苗研发的难点和新思路

2.1 新抗原筛选

疫苗的有效性关键在于其抗原的免疫原性, 新抗原筛选是疫苗研发的关键步骤。目前, 最常用的筛选方法是基于主要组织相容性复合体(MHC)-肽亲和力和预测算法^[28], 但算法准确性存在争议。尽管一些优化后的算法, 如PRIME^[29], 提高了预测效能, 但Meta分析结果^[30]显示, 能被患者T细胞识别的候选新抗原肽只有不到2.7%。未来也许可以借助机器学习来进一步优化预测算法^[31]。南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心团队^[32]采用TensorFlow框架, 使用卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)联合全连接神经网络(full connect neural network, FCNN)开发了一种肿瘤个体化新抗原预测新模型(NUCC)。在基准测试集上, NUCC的表现优于DeepImmuno-CNN、Seq2Neo-CNN等类似设计的预测模型, 展现出不错的应用潜力。

近年来, 免疫肽组学利用质谱技术直接识别肿瘤表面MHC分子上的肽, 对基于测序数据的新抗原预测算法提出了挑战, 因其结果显示表达水平或翻译

效率并非预测新肽呈递效率的决定因素^[33-34]。通过免疫肽组学识别的新抗原中部分在肿瘤中mRNA表达极低, 表明特定肽在抗原提呈中可能具有优先权^[35]。然而, 免疫肽组学也面临样本纯度、检测需求及MHC分子表达水平等局限性, 未来肿瘤类器官或可成为优化的样本替代品。

筛选得到的候选新抗原肽, 仅依赖患者现有T细胞免疫验证存在遗漏风险。初始T细胞激活需要高密度的肽-MHC I类复合体^[36], 低水平新抗原肽可能无法诱导免疫反应。肿瘤免疫抑制微环境中, DC介导的抗原提呈和共刺激信号受抑制^[37-38], 进而影响T细胞的激活。更重要的是, MHC I类限制性新抗原特异性T细胞反应的诱导依赖于交叉提呈^[39]。某些功能和结构稳定性明显降低的新抗原肽, 如移码突变产生的新抗原, 通常快速降解为缺陷性核糖体产物, 高效进入直接MHC I类提呈途径(肿瘤细胞中), 而非交叉提呈途径^[40-41]。这一特性大大限制了患者对这种不稳定的新抗原产生自发的T细胞免疫。后续也许可以通过搭配增强交叉提呈的疫苗载体或佐剂来克服这一限制。

此外, 肿瘤的遗传异质性和免疫编辑也会影响新抗原疫苗的疗效。肿瘤的免疫编辑会对最具免疫原性的肿瘤抗原施加免疫选择压力, 选择具有较低免疫原性的肿瘤进行克隆, 从而逃脱T细胞免疫^[42-43]。也许表位扩展是解决这个难题的一种思路。表位扩展是T细胞免疫范围扩展到未包含在疫苗中的抗原, 提供更广泛的免疫反应, 从而战胜肿瘤克隆多样性带来的挑战^[44]。但如何在通过新抗原疫苗接种实现最大化表位扩展, 也是疫苗设计的一大难点。

未来, 新抗原筛选技术的发展需要综合考虑多种因素, 如何准确识别哪些候选肽能够提呈到肿瘤表面的MHC分子上, 哪些可以有效地被DC交叉提呈, 需要进一步优化的测序技术、生物信息学及免疫肽组学的结合。

2.2 免疫反应强度

细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)因其直接的细胞毒能力, 是目前公认的抗肿瘤免疫的主力军。病原特异性T细胞疫苗, 如减毒黄热疫苗(YFV-17D)和Dryvax天花疫苗, 诱导的单一表位的特异性CTL比例约占血液中总CTL的10%~20%(直接体外测量)^[45-47]。然而, 目前的新抗原疫苗平台总体免疫原性较低, 直接检测外周血中疫苗诱导的新抗原特异性CTL比例仅约0.1%。这可能与新抗原的内在特性、递送抗原载量不足或选取的抗原免疫刺激能力不够强等有关。不过需要注意的是, 新抗原疫苗诱导的CTL可能在肿瘤组织或肿瘤引流淋巴结聚集, 其在外周血中的比例并不能完全反映诱导的免疫反应强度。此外, 尽管有时

体外检测到了较高比例的新抗原特异性CTL,但患者并没有临床获益,说明还有其他因素影响新抗原疫苗诱导的抗肿瘤免疫反应。

相比之下,CD4⁺ T细胞在抗肿瘤免疫中的作用受到的关注较少。尽管大多数肿瘤不表达MHC II类分子,新抗原特异性的1型辅助T细胞(T helper cell, Th, CD4⁺)可以通过多种方式促进抗肿瘤免疫,在初始阶段和效应阶段辅助激活CTL、产生上调MHC I类分子的细胞因子、增强髓源性细胞的抗肿瘤作用等^[48-49]。尽管有研究^[51]发现,CD4⁺ T细胞具有细胞毒性,但其具体作用机制尚未被完全阐明。而Th2细胞的作用在抗肿瘤免疫中几乎被忽视,因其主要介导体液免疫反应,通过中和抗体防止病原体感染,无法清除细胞内病原体。且Th2细胞在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的作用存在争议,通常被认为可能诱导免疫耐受从而促进肿瘤生长^[52-53]。然而,大多数已被批准的疫苗佐剂都是优化后激活Th2细胞的^[54]。因此,评估新抗原疫苗试验中Th2型免疫反应评估有助于深入理解疫苗临床试验失败的原因,并可指导通过特定佐剂组合进行免疫调节,优化疫苗设计。

2.3 佐剂效能

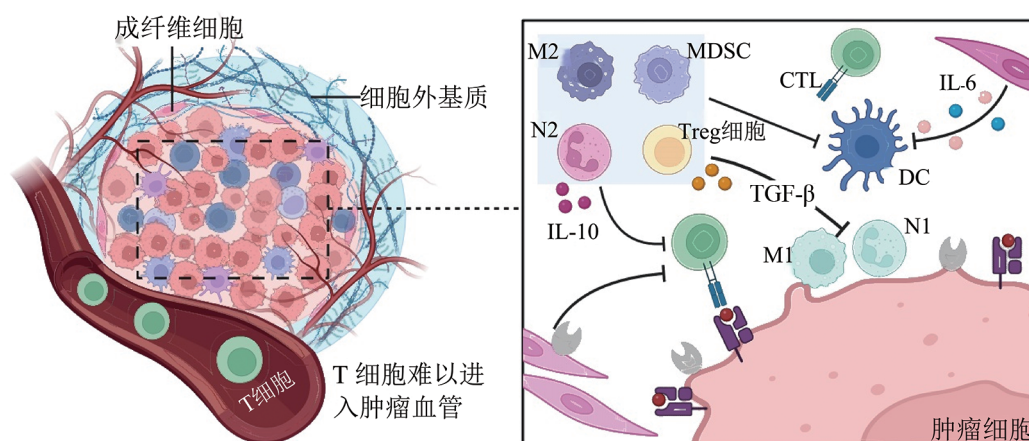
来源于肿瘤突变的新抗原通常与自身肽相似,TCR亲和力相对较低,缺乏足够的免疫原性,因此佐剂是必不可少的。病毒、质粒DNA和mRNA疫苗,自身作为佐剂能够通过多种模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)刺激固有免疫。而基于肽的疫苗,则需要外源性佐剂来刺激免疫^[55]。目前,仅有6种佐剂获得了美国FDA批准:铝盐(铝剂)、水包油乳剂的角鲨烯佐剂MF59、AS01(含有单磷酸脂A和皂苷QS-21)、AS04(含有铝剂和单磷酸脂A)、AS03

(含有角鲨烯和维生素E)和合成寡脱氧核苷酸CpG 10181。这些佐剂可以诱导不同程度的混合Th1型和Th2型免疫反应,但诱导CD8⁺ T细胞反应的能力远低于病毒疫苗^[56]。因此,还需要不断探索真正适配新抗原疫苗的佐剂。

PRR激动剂,如Toll样受体(Toll like receptor, TLR)激动剂、干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon gene, STING)激动剂等,是高效的T细胞免疫刺激分子^[57]。在clinicaltrials.gov注册的新抗原肽疫苗临床试验中,超过60%使用poly-ICLC作为佐剂,这是一种减毒类TLR3激动剂。poly-ICLC能诱导低水平的外周血新抗原特异性CD4⁺ T细胞免疫反应,但往往无法直接检测到诱导的CD8⁺ T细胞免疫反应。加入Montanide(一种油基乳剂)可以增强poly-ICLC对CD8⁺ T细胞免疫反应的刺激能力^[58-59]。CpG寡脱氧核苷酸(CpG-ODN)可以通过刺激TLR9激活APC,诱导强效的细胞免疫和体液免疫^[60-61]。STING激动剂,例如环鸟苷酸-腺苷单磷酸,也可以作为强效佐剂,通过诱导I型干扰素激活抗原特异性CD8⁺ T细胞,但它同时也会激活不需要的Th2型免疫反应^[62]。研究^[63]显示,CpG-ODN和STING激动剂的组合可以在协同诱导Th1型免疫反应的同时抑制Th2型免疫反应。也许不同类型的佐剂组合可以实现最大化的佐剂效能,满足新抗原疫苗的临床需求。

2.4 免疫抑制微环境

优化疫苗平台的设计仅仅是新抗原疫苗研发的第一步,真正的临床实践还需要考虑疫苗接种后会遇到的挑战,其中最为重要的就是实体瘤的免疫抑制微环境(图1)。



M1:M1型肿瘤相关巨噬细胞;M2:M2型肿瘤相关巨噬细胞;N1:1型中性粒细胞;N2:2型中性粒细胞。

图1 肿瘤免疫抑制微环境

TME 中存在许多直接和间接因素可以削弱或抑制新抗原疫苗诱导的效应 T 细胞的功能和增殖。一旦效应 T 细胞进入 TME 就会受到大量抑制性细胞和抑制性因子的直接作用。常见的抑制性细胞包括并不限于调节性 T 细胞 (Treg 细胞)、髓源性抑制细胞 (MDSC 细胞)、M2 型肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤基质细胞 (成纤维细胞和内皮细胞) 等^[64-65]。肿瘤细胞本身也可通过上调抑制性配体 (如 PD-L1) 直接接触抑制效应 T 细胞^[66]; 同时肿瘤细胞和免疫抑制性细胞还会分泌大量的免疫调节因子, 如 IL-10、TGF- β 和血管内皮生长因子等^[67-69]。这些免疫调节因子直接抑制 T 细胞的激活、效应功能和增殖。其他 TME 中的可溶性介质, 例如吲哚胺 2,3-二氧化酶及其代谢物犬尿氨酸等, 也对效应 T 细胞的功能有抑制作用^[70]。

此外, 纤维化和异常血管还以多种方式塑造不利于 T 细胞激活和增殖的物理环境: 缺氧、弱酸性的细胞外 pH、高间质液体压力、营养缺乏等^[71]。这些物理条件不仅能促进肿瘤的生长, 也阻碍效应 T 细胞的进入。胰腺导管腺癌, 表现出显著的肿瘤间质增生, 特征是广泛的纤维化和细胞外基质沉积, 可能与 TGF- β 和 Wnt 信号通路有关^[72]。有研究^[71]尝试直接用酶分解细胞外基质来破除肿瘤屏障, 潜在的候选酶包括胶原酶、透明质酸酶和赖氨酸氧化酶等, 但这一方法可能会在健康组织中造成相当大的毒性。

肿瘤免疫抑制微环境是一个复杂且动态的体系, 可能随着时间和治疗的变化而改变^[73]。有潜力的改善策略可能包括: 使用 ICI 或阻断抑制性细胞因子、清除抑制性细胞、改善缺氧状态等; 肿瘤环境通常无法提供 T 细胞浸润至肿瘤部位所需的血流、趋化信号和血管内皮, 可以尝试直接损伤肿瘤的方法, 如放疗、化疗、光动力疗法和溶瘤病毒等, 诱导炎症和血管渗漏, 或者向肿瘤内部递送 PRR 激动剂、细胞因子等, 诱导招募 T 细胞的趋化因子并激活血管内皮; 在肿瘤负荷大的情况下, 前面提到的许多对疫苗有效性的障碍将被放大, 此时组合疗法的价值将得到体现; 对于晚期肿瘤患者, 将新抗原疫苗与外科手术、放疗、化疗、ICI、过继性细胞治疗等有选择性地组合使用, 也许才能达到最大的临床获益。

3 结 语

近年来, 随着各类生物学、信息学技术的发展, 新抗原疫苗的研发突飞猛进。本文着重介绍了肽疫苗和 mRNA 疫苗的最新研究进展, 其初步的临床获益令人振奋。当然, 新抗原疫苗距离真正的成功转化和临床推广还有很长的路要走。新抗原筛选、免疫反应强度、佐剂效能和实体瘤免疫抑制微环境等因

素都需要纳入考量, 力争实现最优的疫苗设计。联合治疗作为未来肿瘤治疗的一大趋势, 也将一定程度上帮助解决新抗原疫苗临床转化面临的难题。可与疫苗联合治疗方式包括且不限于其他肿瘤免疫治疗手段 (过继性细胞治疗、ICI 等)、肿瘤传统治疗手段 (放疗、化疗等)、纳米技术、合成生物学技术等。如何把握联合治疗的时机、怎样的设计可以达到“1 + 1 > 2”的临床获益, 将是未来研究者们不断探索的方向。

[参 考 文 献]

- [1] SAXENA M, VAN DER BURG S H, MELIEF C J M, *et al.* Therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 360-378. DOI: 10.1038/s41568-021-00346-0.
- [2] LANG F, SCHRÖRS B L M, TÜRECI Ö, *et al.* Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 261-282. DOI: 10.1038/s41573-021-00387-y.
- [3] ROONEY M S, SHUKLA S A, WU C J, *et al.* Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 48-61. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.033.
- [4] HOWITT B E, SHUKLA S A, SHOLL L M, *et al.* Association of polymerase e-mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9): 1319-1323. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2151.
- [5] VAN ALLEN E M, MIAO D A, SCHILLING B, *et al.* Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma[J]. *Science*, 2015, 350(6257): 207-211. DOI: 10.1126/science.aad0095.
- [6] LI A W, SOBRAL M C, BADRINATH S, *et al.* A facile approach to enhance antigen response for personalized cancer vaccination[J]. *Nature Materials*, 2018, 17(6): 528-534. DOI: 10.1038/s41563-018-0028-2.
- [7] 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. DOI: 10.1038/s41571-020-00460-2.
- [8] OTT P A, HU Z T, KESKIN D B, *et al.* An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217-221. DOI: 10.1038/nature22991.
- [9] HILF N, KUTTRUFF-COQUI S, FRENZEL K, *et al.* Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 240-245. DOI: 10.1038/s41586-018-0810-y.
- [10] LI F G, CHEN C X, JU T, *et al.* Rapid tumor regression in an Asian lung cancer patient following personalized neo-epitope peptide vaccination[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12): e1238539[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123873/>. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1238539.
- [11] ZENG Y Y, ZHANG W, LI Z L, *et al.* Personalized neoantigen-based immunotherapy for advanced collecting duct carcinoma: case report[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000217[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439798/>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000217.
- [12] FANG Y, MO F, SHOU J W, *et al.* A pan-cancer clinical study of

- personalized neoantigen vaccine monotherapy in treating patients with various types of advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17): 4511-4520. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-2881.
- [13] CHU Y H, QIAN L Y, KE Y H, *et al.* Lymph node-targeted neoantigen nanovaccines potentiate anti-tumor immune responses of post-surgical melanoma[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 190. DOI: 10.1186/s12951-022-01397-7.
- [14] LIU Q, CHU Y H, SHAO J, *et al.* Benefits of an immunogenic personalized neoantigen nanovaccine in patients with high-risk gastric/gastroesophageal junction cancer[J/OL]. *Adv Sci*, 2023, 10(1): e2203298[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36351249/>. DOI: 10.1002/advs.202203298.
- [15] PANT S, WAINBERG Z A, WEEKES C D, *et al.* Lymph-node-targeted, mKRAS-specific amphiphile vaccine in pancreatic and colorectal cancer: the phase I AMPLIFY-201 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(2): 531-542. DOI: 10.1038/s41591-023-02760-3.
- [16] DEVOE C E, PANT S, WAINBERG Z A, *et al.* AMPLIFY-7P, a first-in-human safety and efficacy trial of adjuvant mKRAS-specific lymph node targeted amphiphile ELI-002 7P vaccine in patients with minimal residual disease-positive pancreatic and colorectal cancer[J]. *JCO*, 2024, 42: 2636-2636. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.2636.
- [17] OTT P A, HU-LIESKOVAN S, CHMIELOWSKI B, *et al.* A phase I 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. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.053.
- [18] LIU C, SHI Q, HUANG X, KOO S, *et al.* mRNA-based cancer therapeutics[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(8): 526-543. DOI: 10.1038/s41568-023-00586-2.
- [19] LORENTZEN C L, HAANEN J B, MET Ö, *et al.* Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): e450-e458. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00372-2.
- [20] SAHIN U, DERHOVANESEAN E, MILLER M, *et al.* Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222-226. DOI: 10.1038/nature23003.
- [21] REICHMUTH A M, OBERLI M A, JAKLENEC A, *et al.* mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles[J]. *Ther Deliv*, 2016, 7(5): 319-334. DOI: 10.4155/tde-2016-0006.
- [22] WASUNGU L, HOEKSTRA D. Cationic lipids, lipoplexes and intracellular delivery of genes[J]. *J Control Release*, 2006, 116(2): 255-264. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.06.024.
- [23] 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. DOI: 10.1038/s41586-023-06063-y.
- [24] FERNANDEZ M E E, MAUREL J, MORRIS V, *et al.* Characterization of T cell responses induced by the individualized mRNA neoantigen vaccine autogene cevumeran in adjuvant stage II (high risk)/stage III colorectal cancer (CRC) patients (pts) from the biomarker cohort of the phase II BNT122-01 trial[J]. *ESMO Ann Oncol*, 2024, 35(suppl_1): S14 - S15.
- [25] WEBER J S, CARLINO M S, KHATTAK A, *et al.* Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study[J]. *Lancet*, 2024, 403(10427): 632-644. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)02268-7.
- [26] 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. DOI: 10.1038/s41591-023-02612-0.
- [27] HAANEN J B A G, MACKENSEN A, SCHULTZE-FLOREY C, *et al.* Updated results from BNT211-01 (NCT04503278), an ongoing, first-in-human, phase I study evaluating safety and efficacy of CLDN6 CAR T cells and a CLDN6-encoding mRNA vaccine in patients with relapsed/refractory CLDN6⁺ solid tumors[J]. *ESMO Ann Oncol*, 2024, 35 (suppl_2): S482-S535. DOI:10.1016/annonc/annonc1589.
- [28] SARKIZOVA S, KLAEGER S, LE P M, *et al.* A large peptidome dataset improves HLA class I epitope prediction across most of the human population[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(2): 199-209. DOI: 10.1038/s41587-019-0322-9.
- [29] SCHMIDT J, SMITH A R, MAGNIN M, *et al.* Prediction of neo-epitope immunogenicity reveals TCR recognition determinants and provides insight into immunoeediting[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(2): 100194[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33665637/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100194.
- [30] BJERREGAARD A M, NIELSEN M, JURTZ V, *et al.* An analysis of natural T cell responses to predicted tumor neoepitopes[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1566[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29187854/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01566.
- [31] GARTNER J J, PARKHURST M R, GROS A, *et al.* A machine learning model for ranking candidate HLA class I neoantigens based on known neoepitopes from multiple human tumor types[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(5): 563-574. DOI: 10.1038/s43018-021-00197-6.
- [32] XIN K, WEI X, SHAO J, *et al.* Establishment of a novel tumor neoantigen prediction tool for personalized vaccine design[J/OL]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2300881[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38214336/>. DOI: 10.1080/21645515.2023.2300881.
- [33] JAEGER A M, STOPFER L E, AHN R, *et al.* Deciphering the immunopeptidome *in vivo* reveals new tumour antigens[J]. *Nature*, 2022, 607(7917): 149-155. DOI: 10.1038/s41586-022-04839-2.
- [34] KRAEMER A I, CHONG C, HUBER F, *et al.* The immunopeptidome landscape associated with T cell infiltration, inflammation and immune editing in lung cancer[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(5): 608-628. DOI: 10.1038/s43018-023-00548-5.
- [35] YEWDELL J W, DERSH D, FÄHRAEUS R. Peptide channeling: the key to MHC class I immunosurveillance?[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(12): 929-939. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.09.004.
- [36] VIJH S, PILIP I M, PAMER E G. Effect of antigen-processing efficiency on *in vivo* T cell response magnitudes[J]. *J Immunol*, 1998, 160(8): 3971-3977.
- [37] COCHRAN A J, HUANG R R, LEE J, *et al.* Tumour-induced immune modulation of sentinel lymph nodes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(9): 659-670. DOI: 10.1038/nri1919.
- [38] VAN PUL K M, FRANSEN M F, VAN DE VEN R, *et al.* Immunotherapy goes local: the central role of lymph nodes in driving

- tumor infiltration and efficacy[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643291 [2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732264/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643291.
- [39] CRUZ F M, COLBERT J D, MERINO E, *et al.* The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC- I molecules[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 149-176. DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055254.
- [40] YEWDELL J W, ANTÓN L C, BENNINK J R. Defective ribosomal products (DRiPs): a major source of antigenic peptides for MHC class I molecules?[J]. *J Immunol*, 1996, 157(5): 1823-1826.
- [41] DERSH D, HOLLÝ J, YEWDELL J W. A few good peptides: MHC class I -based cancer immunosurveillance and immunoevasion[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(2): 116-128. DOI: 10.1038/s41577-020-0390-6.
- [42] DUPAGE M, MAZUMDAR C, SCHMIDT L M, *et al.* Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoediting[J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 405-409. DOI: 10.1038/nature10803.
- [43] MATSUSHITA H, MATSUSHITA H, VESELY M, *et al.* Cancer exome analysis reveals a T cell dependent mechanism of cancer immunoediting[J]. *Nature*, 2012, 482: 400-404. DOI: 10.1038/nature10755.
- [44] HU Z, LEET D E. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 515-525. DOI: 10.1038/s41591-020-01206-4.
- [45] AKONDY R S, FITCH M, EDUPUGANTI S, *et al.* Origin and differentiation of human memory CD8 T cells after vaccination[J]. *Nature*, 2017, 552(7685): 362-367. DOI: 10.1038/nature24633.
- [46] MILLER J D, VAN DER MOST R G, AKONDY R S, *et al.* Human effector and memory CD8⁺ T cell responses to Smallpox and yellow fever vaccines[J]. *Immunity*, 2008, 28(5): 710-722. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.020.
- [47] AKONDY R S, JOHNSON P L F, NAKAYA H I, *et al.* Initial viral load determines the magnitude of the human CD8 T cell response to yellow fever vaccination[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(10): 3050-3055. DOI: 10.1073/pnas.1500475112.
- [48] CORTHAY A, SKOVSETH D K, LUNDIN K U, *et al.* Primary antitumor immune response mediated by CD4⁺ T cells[J]. *Immunity*, 2005, 22(3): 371-383. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.02.003.
- [49] PEREZ-DIEZ A, JONCKER N T, CHOI K, *et al.* CD4 cells can be more efficient at tumor rejection than CD8 cells[J]. *Blood*, 2007, 109(12): 5346-5354. DOI: 10.1182/blood-2006-10-051318.
- [50] BRIGHTMAN S E, NARADIKIAN M S, MILLER A M, *et al.* Harnessing neoantigen specific CD4 T cells for cancer immunotherapy [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(4): 625-633. DOI: 10.1002/JLB.5RI0220-603RR.
- [51] CENERENTI M, SAILLARD M, ROMERO P, *et al.* The era of cytotoxic CD4 T cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867189 [2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35572552/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.867189.
- [52] SCHREIBER S, HAMMERS C M, KAASCH A J, *et al.* Metabolic interdependency of Th2 cell-mediated type 2 immunity and the tumor microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*. 2021, 12: 632581 [2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135885/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.632581.
- [53] LIU J Y, GENG X F, HOU J X, *et al.* New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 389. DOI: 10.1186/s12935-021-02089-2.
- [54] VERMA S K, MAHAJAN P, SINGH N K, *et al.* New-age vaccine adjuvants, their development, and future perspective[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1043109[2024-08-10]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1043109>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1043109.
- [55] HU Z, OTT P A, WU C J. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 168-182. DOI: 10.1038/nri.2017.131.
- [56] AKONDY R S, FITCH M, EDUPUGANTI S, *et al.* Origin and differentiation of human memory CD8 T cells after vaccination[J]. *Nature*, 2017, 552(7685): 362-367. DOI: 10.1038/nature24633. Epub 2017 Dec 13.
- [57] ONG G H, LIAN B S X, KAWASAKI T, *et al.* Exploration of pattern recognition receptor agonists as candidate adjuvants[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:745016[2024-08-10].<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34692565/>. DOI: 10.3389/fcimb.2021.745016.
- [58] MELSSEN M M, PETRONI G R, CHIANESE-BULLOCK K A, *et al.* A multipeptide vaccine plus toll-like receptor agonists LPS or polyICLC in combination with incomplete Freund's adjuvant in melanoma patients[J/OL]. *J Immunother Cance*, 2019, 7(1): 163[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248461/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0625-x.
- [59] PAVLICK A, BLAZQUEZ A B, MESECK M, *et al.* Combined vaccination with NY-ESO-1 protein, poly-ICLC, and montanide improves humoral and cellular immune responses in patients with high-risk melanoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(1): 70-80. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-19-0545.
- [60] BAUER S, KIRSCHNING C J, HÄCKER H, *et al.* Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA *via* species-specific CpG motif recognition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(16): 9237-9242. DOI: 10.1073/pnas.161293498.
- [61] KOBIYAMA K, AOSHI T, NARITA H, *et al.* Nonagonistic dectin-1 ligand transforms CpG into a multitask nanoparticulate TLR9 agonist [J]. *PNAS*, 2014, 111(8): 3086-3091. DOI: 10.1073/pnas.1319268111.
- [62] GUTJAHR A, PAPAGNO L, NICOLI F, *et al.* The STING ligand cGAMP potentiates the efficacy of vaccine-induced CD8⁺ T cells [J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4(7): e125107[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483644/>. DOI: 10.1172/jci.insight.125107.
- [63] TEMIZOZ B, HIOKI K, KOBARI S, *et al.* Anti-tumor immunity by transcriptional synergy between TLR9 and STING activation[J]. *Int Immunol*, 2022, 34(7): 353-364. DOI: 10.1093/intimm/dxac012.
- [64] LABANI-MOTLAGH A, ASHJA-MAHDAVI M, LOSKOG A. The tumor microenvironment: a milieu hindering and obstructing antitumor immune responses[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 940 [2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499786/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00940.
- [65] GABAI Y, ASSOULINE B, BEN-PORATH I. Senescent stromal cells: roles in the tumor microenvironment[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(1): 28-41. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.09.002.
- [66] TOPALIAN S L, TAUBE J M, ANDERS R A, *et al.* Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5): 275-287. DOI: 10.1038/

- nrc.2016.36.
- [67] SARAIVA M, VIEIRA P, O' GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217(1): e20190418 [2024-08-10]. <https://doi.org/10.1084/jem.20190418>. DOI: 10.1084/jem.20190418.
- [68] DERYNCK R, TURLEY S J, AKHURST R J. TGF β biology in cancer progression and immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(1): 9-34. DOI: 10.1038/s41571-020-0403-1.
- [69] ZHANG Y Q, BREKKEN R A. Direct and indirect regulation of the tumor immune microenvironment by VEGF[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(6): 1269-1286. DOI: 10.1002/jlb.5ru0222-082r.
- [70] MUNN D H, MELLOR A L. Indoleamine 2, 3-dioxygenase and tumor-induced tolerance[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1147-1154. DOI: 10.1172/jci31178.
- [71] HAUGE A, ROFSTAD E K. Antifibrotic therapy to normalize the tumor microenvironment[J/OL]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 207 [2024-08-10]. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02376-y>. DOI: 10.1186/s12967-020-02376-y.
- [72] AMAMOTO K, IWADATE D, KATO H, *et al*. Targeting the metabolic rewiring in pancreatic cancer and its tumor microenvironment[J/OL]. *Cancers (Basel)*. 2022, 14(18): 4351 [2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36139512/>. DOI: 10.3390/cancers14184351.
- [73] KATSIKIS P D, ISHII K J, SCHLIEHE C. Challenges in developing personalized neoantigen cancer vaccines[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(3): 213-227. DOI: 10.1038/s41577-023-00937-y.

[收稿日期] 2024-08-13

[修回日期] 2024-10-27

[本文编辑] 向正华