

·国内论著·

治疗性肿瘤疫苗及其在膀胱癌中的应用进展

丁炜宏, 徐可*

(复旦大学附属华山医院 泌尿外科, 上海 200040)

摘要: 治疗性肿瘤疫苗通过激活肿瘤抗原特异性T细胞, 理论上可以在降低不良反应的同时实现强大且持久的抗肿瘤疗效。但目前对抗肿瘤免疫反应的理解仍然十分有限, 虽然研究者尝试了多种抗原筛选策略和制剂配方, 仍未能在临床试验中取得满意的结果。由于肿瘤异质性与免疫抑制现象广泛存在, 开发以新抗原为基础的个体化肿瘤疫苗、加强多种免疫疗法的联合应用是未来的发展方向。肿瘤疫苗在膀胱癌治疗领域的应用已初见成效, 多项临床研究正在持续进行。本文对肿瘤疫苗的抗原筛选、制剂类型以及最近的研究成果和发展方向作一综述。

关键词: 肿瘤疫苗; 新抗原; 膀胱癌

中图分类号: R737.14

文献标志码: A

文章编号: 1674-7410(2021)03-0033-08

A Therapeutic Tumor Vaccine and Its Application In Bladder Cancer

Ding Weihong, Xu Ke*

(Department of Urology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200040, China)

Abstract: By activating tumor antigen-specific T cells, therapeutic tumor vaccines can theoretically achieve strong and lasting antitumor efficacy while decreasing adverse reactions. However, understanding of the anti-tumor immune response is limited. Although researchers have attempted to use a variety of antigen screening strategies and vaccine preparations, they have failed to achieve satisfactory results in clinical trials. Because of broad tumor heterogeneity and immunosuppression, the development of individualized tumor vaccines based on new antigens and the combined application of multiple immunotherapies may be a future direction. Tumor vaccines for bladder cancer have achieved initial success, and many clinical studies are ongoing. This article reviews the antigen screening and types of tumor vaccine preparations, and discusses recent research results and development directions.

Keywords: Tumor vaccine; New antigen; Bladder cancer

治疗性肿瘤疫苗是一种能够靶向肿瘤抗原, 从而放大抗肿瘤免疫应答, 达到治疗肿瘤目的的一种药物。其基本原理是在体内或体外使用肿瘤抗原刺激抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC), APC以抗原肽-主要组织相容性复合体 [(major histocompatibility complex, MHC), 又称人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)] 的形式将抗原提呈给T细胞, 最终诱导抗原特异性T细胞应答^[1]。经MHC I、MHC II提呈的抗原通常分别激活CD8⁺T[细胞毒性T细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)]、CD4⁺T[辅助T细胞 (T helper cells, Th)], 虽然CD4⁺、CD8⁺T细胞在抗肿瘤免疫中的作用还存在争议^[2], 但目前多数研究都将CD8⁺T细胞

的活性作为疫苗疗效的检验标准。

肿瘤疫苗的活性成分包括肿瘤抗原和免疫佐剂。选择合适的疫苗抗原是产生良好抗肿瘤免疫的基石。免疫佐剂通过活化APC以辅助增强抗原提呈和共刺激信号, 一般是APC表面的模式识别受体的激动剂^[3]。肿瘤抗原和佐剂可以通过肽/蛋白、肿瘤细胞、APC、病毒、核酸5种运载方式制成肿瘤疫苗。虽然迄今为止已经在动物模型和临床试验中尝试了大量抗原、佐剂、制剂类型、给药策略, 但每种疫苗成分各有利弊, 最有效的疫苗系统结构尚无定论。

因此, 本文将对肿瘤疫苗的抗原类型、制剂类型以及肿瘤疫苗在膀胱癌治疗中的临床应用进行综述, 并展望肿瘤疫苗未来的发展。

*通信作者: 徐可, E-mail: drkexu@163.com

1 肿瘤疫苗的抗原类型

肿瘤疫苗根据其疫苗抗原可以分为两类:针对肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)的疫苗和针对肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigen, TSA)的疫苗。

TAA是最早使用的肿瘤疫苗抗原,源自未突变但异常表达的自体蛋白^[1,4],包括过表达的抗原、细胞分化抗原、癌症-睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA)和癌胚抗原^[3,5]。TAA可以在多种癌症或同种癌症的多个患者间共有,有利于研制成品TAA疫苗,从而尽快启动抗肿瘤免疫治疗^[6]。TAA作为自体来源的抗原,一个显著的特点就是存在不完全的中枢免疫耐受,这意味着TAA疫苗诱发的免疫反应强度可能不够理想^[1]。

TSA指仅存在于肿瘤细胞、正常组织无表达的非自体抗原。与TAA相反,TSA作为非自体蛋白不存在中枢耐受,因此具有高度的免疫原性,同时TSA在正常组织中没有表达,所以具有良好的肿瘤特异性。鉴于大多数新抗原是患者特有的,因此需要为每位患者启动个体化的新抗原疫苗制作流程:通过全外显子组测序对比肿瘤和正常组织,识别出可表达新抗原的体细胞突变,进一步使用抗原肽与MHC亲和力的预测算法,筛选与患者MHC亲和力最强的新抗原,最后还需要验证所选新抗原的免疫原性和肿瘤反应性^[7]。有综述按不同突变类型、不同MHC限制性很好地总结了已开发的新抗原预测软件^[8-9]。但在新抗原靶向治疗成为主流免疫疗法之前,这一鉴定流程仍然费时费力,制备新抗原疫苗普遍需要3个月甚至更长时间,期间肿瘤可能继续进展。而且突变负荷低的肿瘤可能难以筛选出合适的新抗原^[2,10]。因此,提高测序技术和预测算法的敏感度、准确度对个体化新抗原疫苗的发展至关重要。

2 肿瘤疫苗的制剂类型

治疗性肿瘤疫苗可以通过肽/蛋白、肿瘤细胞、APC、病毒、核酸5种运载方式制成肿瘤疫苗。最常用的制剂类型是肽类疫苗,根据肽链的长度,可以将肽类疫苗进一步分为短肽、长肽、全长蛋白制剂。由于短肽(8~10个氨基酸)难以诱导出有临床效应的CD8⁺T细胞反应^[11],而全长蛋白在树突状细胞(dendritic cells, DC)内的加工和提呈效率较低,因此合成长肽(synthetic long peptides, SLP)^[12]是目前最有前景的肽疫苗制剂。SLP通常包括15~31个

氨基酸,同时含有CD8⁺T和CD4⁺T限制性识别表位^[13],经APC内化加工后可以与多种MHC基因型结合,因此适合制作成成品疫苗广泛应用^[14]。但SLP疫苗的应用也面临多种困难,如长肽二级结构难以维持、易被酶降解、易在注射部位被降解、细胞摄取率较低等^[15]。有学者尝试使用油包水乳剂或纳米材料等SLP载体来尝试解决上述问题,并在早期临床试验中获得令人满意的效果^[15]。

肿瘤细胞疫苗使用自体肿瘤细胞或同种异体肿瘤细胞,经射线照射后肿瘤细胞丧失增殖能力,但仍可以向体内的APC呈递肿瘤抗原^[16]。肿瘤细胞疫苗不需要根据肿瘤基因组或患者MHC基因型筛选特定的肿瘤抗原,因此制备过程较为简单,适合制作成可广泛应用的成品疫苗^[1]。目前多个临床试验分别在前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌和肺癌中应用肿瘤细胞疫苗^[1],但其效果依然十分有限^[17],仅有一项针对转移性结直肠癌小鼠的研究表明,肿瘤细胞疫苗可以改善小鼠生存结局^[18]。

APC疫苗一般使用自体来源的DC细胞,分离自外周血单核细胞,在体外分化成熟、装载抗原后回输至患者体内^[3]。DC疫苗不良反应轻,且具有显著的免疫原性,单次DC疫苗注射后1周内即可检测到抗原特异性CD8⁺T细胞反应,高达10%的患者可出现持久的肿瘤消退^[19]。PROVENGE®Sipuleucel-T是唯一已经上市的DC疫苗,被美国FDA批准用于无症状/轻微症状的转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。Ⅲ期临床研究显示,与安慰剂组相比,Sipuleucel-T虽然未能延缓疾病进展,但成功将mCRPC的相对死亡风险降低了22%,将中位总生存时间延长了4.1个月^[20]。最近的研究正尝试从接种方法、裂解液制备方式、抗原选择等方面优化DC疫苗的效果^[21]。

病毒类肿瘤疫苗是将灭活或减毒的病毒转入肿瘤抗原和/或免疫调节因子的编码基因而制成。相对于其他制剂类型而言,病毒疫苗天然携带强效佐剂^[1],即大量病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),这些PAMP可以被固有免疫系统的相应模式识别受体识别^[5]。但病毒疫苗的这一特性也有明显的缺点:注射高免疫原性的病毒时,宿主会迅速产生靶向病毒外壳蛋白的中和抗体,导致同种病毒疫苗反复注射时疗效减退^[22]。针对这一问题,研究者们引入了异源病毒“启动-强化”策略,即在一个疗程中,患者先后接种种

属来源不同但转染了相同抗原和佐剂基因的病毒载体疫苗,目的是分别启动和维持抗原特异性免疫应答^[22]。

核酸类肿瘤疫苗包括DNA和RNA两种,它们可以被多种APC摄取并提呈^[1]。DNA和RNA疫苗的生产工艺简单、价格低廉^[23],还具有内在的佐剂作用,可以被Toll样受体(toll-like receptors, TLR)识别从而激活固有免疫系统,增强免疫应答^[3]。但体细胞对裸DNA疫苗的转染效率极低,注射入肌肉的质粒DNA有95%~98%会停留在细胞外并被快速降解^[23]。使用电穿孔、微针阵列、脂质体、纳米颗粒等输送系统可以提高DNA的转染效率^[23]。

3 肿瘤疫苗在膀胱癌中的临床应用

90%的膀胱癌为泌尿上皮癌(又称移行上皮癌),其中70%~80%为非肌层浸润性膀胱癌(non-

muscle-invasive bladder carcinoma, NMIBC)^[24-25]。膀胱癌疫苗多以TAA作为疫苗抗原,涉及DEPDC1、MPHOSPH1、survivin、hCG-β、NY-ESO-1、MAGE-A3、HER2、CEA、MUC-1等多种表达于膀胱癌中的肿瘤蛋白。膀胱癌疫苗制剂类型多样,包括肽/蛋白(如S-288310^[26])、同种异体肿瘤细胞(如HS-410,原名Vesigenurtacel-L)、APC(如DN24-02,原名lapuleucel-T)、病毒(如CV301,前身为PANVAC)、mRNA疫苗(如RO7198457)。但与黑色素瘤、肺癌等癌症类型相比,膀胱癌相关肿瘤疫苗的研发工作进展缓慢(见表1)。虽然大多数膀胱癌疫苗I/II期临床试验中诱导出了一定程度的免疫应答和临床获益,且无严重不良反应,但是目前还没有任何一种膀胱癌疫苗成功进展至临床III期试验。改进抗原筛选策略和制剂配方、联合其他治疗方法是目前的发展趋势。

表1 针对膀胱癌的肿瘤疫苗临床试验

疫苗/抗原名称	疫苗成分	临床试验ID (Clinicaltrials.gov)	试验状态	试验设计	免疫应答	临床获益	参考文献
S-288310	来自DEPDC1和MPHOSPH1的HLA-A*24:02限制性多肽	JPRN-JapicCTI-090980	I、II,已完成	HLA-A*24:02阳性的晚期膀胱癌患者 II期:S-288310 1 mg/2 mg	I期: 特异性CTL应答率:1 mg组4/6;2 mg组6/6 II期(n=27): 特异性CTL应答率:1 mg组100% (90% CI 77.9~100.0%); 2 mg组80.0% (90% CI 56.0%~94.3%) 组间差异无统计学意义 (P=0.230 8) 总CTL应答率:88.9% (90% CI 73.7%~96.9%)	II期(n=32): ORR6.3%,DCR56.3% 中位PFS1.9个月(90% CI 1.2~2.2个月) 中位OS 9.4个月(90% CI 4.2~11.9个月)	OBA-RA等 ^[26]
个体化肽疫苗PPV	最多含有4种患者特异的TAA抗原肽	UMIN000003157	II,已完成	含铂化疗后进展的晚期膀胱尿路上皮癌患者 II:PPV vs. BSC	II期: 特异性IgG/CTL应答率(第7周,n=29)45%	II期(n=80): PFS:差异无统计学意义 (HR0.7;95%CI 0.4~1.2, P=0.17) 中位OS:PPV+BSC组7.9个月(95%CI 3.5~12.0个月); BSC组4.1个月(95%CI 2.8~6.9个月);中位OS(HR 0.58; 95%CI 0.34~0.99, P=0.049)第7周免疫应答阳性者vs.阴性者的后续临床反应:PFS:(HR0.32; 95%CI 0.12~0.83, P=0.019);中位OS:11.3个月vs 2.2个月(HR0.29, 95%CI 0.11~0.76个月, P=0.012)	NOG-UC, HI等 ^[27]

续表

疫苗/抗原名称	疫苗成分	临床试验ID (Clinicaltrials.gov:)	试验状态	试验设计	免疫应答	临床获益	参考文献
survivin	来自 survivin 外显子的 HLA-A24 限制性多肽 Survivin-2B80-88		I, 已完成	HLA-A*2402 及 survivin 阳性的晚期/复发膀胱癌患者	特异性 CD8 ⁺ T 应答率 5/7	2/9 有轻微肿瘤缩小	HON-MA 等 ^[28]
CDX-1307	hCG-β 与甘露糖受体单抗的融合蛋白 佐剂:GM-CSF + TLR3 激动剂 poly- ICLC ± TLR7/8 激动剂 resiquimod	NCT00648102	I, 已完成	包括膀胱癌在内的 5 种局部晚期/转移性恶性肿瘤 CDX-1307+GM-CSF + poly- ICLC + resiquimod	可诱导一定的 hCG-β 特异性体液免疫、T 细胞应答和临床获益		MOR-SE 等 ^[29]
		NCT00709462	I, 已完成	包括膀胱癌在内的 5 种上皮性肿瘤 CDX-1307+GM-CSF+poly-ICLC			
		NCT01094496	II, 已终止	hCG-β 阳性的新诊断非转移性肌层浸润性膀胱癌 CDX-1307+GM-CSF + poly- ICLC + resiquimod			
NY-ESO-1	重组 NY-ESO-1 蛋白疫苗佐剂: GSM-CF	NCT00070070	I, 已完成	NY-ESO-1 阳性的、局限性膀胱癌膀胱切除术后患者 重组 NY-ESO-1 蛋白疫苗+GSM-CF+BCG	特异性抗体应答率 5/6 CD8 ⁺ T 细胞应答率 1/6 CD4 ⁺ T 细胞应答率 6/6		SHA-RMA 等 ^[30]
	NY-ESO-1 DNA 质粒疫苗	NCT00199849	I, 已完成	NY-ESO-1/LA GE-1 阳性的前列腺癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、食道癌、肉瘤患者	未查找到相关结果		
MAGE-A3	recMAGE-A3 佐剂:AS15	NCT01498172	I, 已完成	NMIBC 患者 recMAGE-A3 + AS15+BCG	未查找到相关结果		
		NCT01435356	I、II, 已终止	MAGE-A3 阳性的、肌层浸润性膀胱癌膀胱切除术后患者 (recMAGE-A3 + AS15) vs. 安慰剂			
NEO-PV-01	个体化新抗原疫苗, 每剂最多含有 20 种患者特异的新抗原肽佐剂: poly-ICLC	NCT02897765	Ib, 已完成	不可切除的/转移性黑色素瘤、吸烟相关的非小细胞肺癌、膀胱尿路上皮癌患者 NEO-PV-01 (5 priming and 2 booster) + Poly-ICLC + PD-1 单抗 Nivolumab	Ib 期: 膀胱尿路上皮癌队列 (n=9) 特异性 CTL 应答率 52%	Ib 期: 膀胱尿路上皮癌队列 (n=15): ORR 27% (95% CI 8%~55%) 中位 PFS 5.8 个月 (95% CI 2.8~12.7 个月); 12 个月生存率 67% (95% CI 38%~85%)	

续表

疫苗/抗原名称	疫苗成分	临床试验ID (Clinicaltrials.gov:)	试验状态	试验设计	免疫应答	临床获益	参考文献
PGV001	个体化新抗原疫苗佐剂: poly-ICLC	NCT03359239	I, 进行中	尿路上皮癌根治术后患者	PGV001 + PolyICLC + PD-L1单抗 Atezolizumab		
HS-410, 原名 Vesi-genurtacel-L	同种异体肿瘤细胞佐剂: HSP	NCT02010203	I、II, 已终止	TURBT 术后的 N-MIBC 患者	I 期: 低剂量 HS-410 II 期: (低剂量 HS-410+BCG) vs. (高剂量 HS-410+BCG) vs. (安慰剂+BCG) vs. (高剂量 HS-410)		
DN24-02, 原名 lapu-leucel-T	由患者的 APC 与 BA7072 共同培养得到 (BA7072 是一种 HER2 源性抗原 HER500 与 GM-CSF 的结合体)	NCT01353222	II, 已终止	HER2 阳性的尿路上皮癌术后患者	II: 标准护理 vs. (标准护理+DN24-02)		
CV301, 前身为 PAN VAC	重组病毒载体疫苗, 含有 CEA、MUC-1 和 TRICOM (B7.1、ICAM-1、LFA-3 三种共刺激分子的三联体)	NCT02015104 NCT03628716	II, 已完成 I, 进行中	高级别、BCG 无效的 NMIBC 局部晚期/转移性膀胱癌	未查找到相关结果 II: (BCG + PAN-VAC) vs. BCG I 期: CV301 + Atezolizumab Prime+boost: modified vaccinia Ankara (MVA-BN-CV301) + fowlpox (FPV-CV301)		

注: 信息来源: <https://clinicaltrials.gov/> (2021年2月5日); BSC 为最佳支持治疗。

S-288310 包含两种来自 DEPDC1 和 MPHOSPH1 的肿瘤抗原肽, 这两种抗原肽可以被 HLA-A*24:02 分子限制性结合和呈递^[26]。32 例 HLA-A*24:02 阳性的晚期膀胱癌患者参与了 II 期临床试验。可评价免疫反应的 27 例患者中, 有 89.9% 出现了抗原特异性 CTL 免疫应答。32 例患者的总体客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 6.3%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 56.3%。除此之外, 两种抗原肽均有 CTL 诱导的患者表现出了更长的总生存期 (overall survival, OS), 这说明良好的

抗原特异性免疫应答可能成为临床获益的预测指标之一。这一推测在另一抗原肽疫苗中也可以得到证实: 一项个体化 TAA 疫苗的 II 期临床试验显示, 在特定时间节点免疫应答阳性的患者, 后续在无进展生存期 (progressive free survival, PFS) 方面具有显著的生存优势^[27]。但免疫应答与临床获益之间仍有很大差距, 已公布实验结果的膀胱癌疫苗虽然成功在多数患者中诱导出了抗原特异性免疫反应, 但只改善了少部分患者的临床预后^[26-28,31]。部分原因可能是特异性免疫应答的强度不足, 例如 survivin 肽疫苗

实验中, 抗原特异性 CD8⁺T 细胞最高只占外周血 CD8⁺T 细胞的 1.34%^[28], 而有效的抗病毒免疫中, 病毒特异性 CD8⁺T 细胞在外周血中的占比通常 > 5%^[1]。虽然多种 TAA 苗尝试加用佐剂增强免疫诱导效果, 如 poly-ICLC、resiquimod、GM-CSF^[29-31], 但仍然难以达到预期效果。

NEO-PV-01 是第一种在膀胱癌治疗领域获得突破性进展的个性化新抗原疫苗^[32], 在构建患者特异性新抗原疫苗的流程中, 研究人员首先通过对每位患者的肿瘤样本进行全外显子测序和 RNA 测序, 对比肿瘤基因组与正常基因组从而找出突变位点, 随后使用生物信息学算法预测由突变序列编码的高质量新抗原表位, 再根据患者的 HLA 基因型等信息筛选出最多 20 种个性化新抗原肽段, 人工合成抗原肽后与 poly-ICLC 混合即可用于接种^[32]。另一种个性化新抗原膀胱癌疫苗 PGV001 也建立起了相似的个性化新抗原疫苗制作流程, 正在尿路上皮癌根治术后的患者中联合 PD-L1 单抗 Atezolizumab 开展 I 期临床试验^[33]。

除了肽疫苗外, 细胞疫苗也在膀胱癌疫苗领域有所应用。HS-410 由同种异体肿瘤细胞构成, DN24-02 类似前列腺癌疫苗 Sipuleucel-T, 由自体 APC 与 BA7072 在体外共同培养得到, 其中 BA7072 是一种 HER2 源性抗原 HER500 与 GM-CSF 的结合体。遗憾的是, 二者均已止步于 II 期临床试验 (HS-410, NCT02010203; DN24-02, NCT01353222)^[34]。

CV301 是一种类似前列腺癌疫苗 PROSTVAC-VF 的重组病毒载体疫苗, 含有 CEA、MUC-1 两种 TAA 和 TRICOM, 经改良后比其前身 PANVAC 不良反应更少、免疫原性更高。CV301 与 PROSTVAC-VF 同样采用“启动-强化”策略, 以克服免疫系统对异源性病毒载体的中和作用。在第 1 天和第 22 天分别皮下注射 MVA-BN-CV301, 后续多次注射 FPV-CV301 以强化免疫应答, 分别是每 3 周 (第 43、64、85、106 天)、每 6 周 (第 148、190 天)、每 12 周注射 1 次 FPV-CV301 直到试验结束, 共计 2 年。目前 CV301 正在局部晚期/转移性膀胱癌患者中进行 I 期临床试验 (NCT03628716)^[34]。

由于单用肿瘤疫苗并不足以诱导有效且持久的免疫应答, 许多最新的临床研究都选择联合使用膀胱癌疫苗和免疫检查点抑制剂 (immune check-point inhibitor, ICI) (如 PD-L1 单抗 Atezolizumab、Nivolumab)。事实上, 二者的联合疗效已在一

项 Ib 期临床试验中得到证实: 15 例晚期膀胱尿路上皮癌患者接受了 NEO-PV-01 与 PD-1 单抗 Nivolumab 的联合治疗, 经过 18 个月的随访调查后, 这些患者的 ORR 为 27% (8%~55%), 中位 PFS 为 5.8 个月 (2.8~12.7 个月), 12 个月生存率为 67% (95%CI 38%~85%)^[32]。这些数据显著优于既往的膀胱癌疫苗临床试验结果^[26-27], 极大地改善了晚期膀胱癌患者的预后。目前正在进行的膀胱癌联合疗法临床试验包括 PGV001+ Atezolizumab (I 期, NCT03359 239)、CV301+ Atezolizumab (I 期, NCT0362 8716)^[34]。毫无疑问, 联合使用多种免疫疗法将成为膀胱癌治疗领域中一个极富潜力的发展方向。

4 总结与展望

肿瘤疫苗直接激活机体自身的免疫应答, 是最具前景的癌症疗法之一。根据既往的临床经验, 靶向单一肿瘤抗原的免疫疗法不足以应对广泛存在的免疫抑制和逃逸现象^[35], 有必要为此开发更加广泛的抗原表位。虽然大多数研究和预测算法都将注意力集中在 MHC I 限制性表位及 CD8⁺T 细胞的细胞毒作用, 但 CD4⁺T 细胞在免疫反应中的作用不可忽视。多个临床前和临床研究发现, 根据 MHC I 亲和力预测算法筛选出的抗原肽却能诱导出显著的 CD4⁺T 细胞反应^[36-39]。临床前研究已经证实, CD4⁺T 可以分泌 IFN- γ 、参与强化 CD8⁺T 细胞反应和抗体反应, 甚至可以通过颗粒胞吐或 Fas-Fas 配体途径直接发挥细胞毒性^[39-40]。因此, 同时靶向 MHC I 与 MHC II 限制性表位的多价疫苗或可诱导更大强度的抗肿瘤免疫。除此之外, 靶向 TAA 和 TSA、SNV 和 indel 突变等多种类型的抗原组合也是值得尝试的研发方向^[41]。提高测序技术的敏感度、优化现有的预测算法、开发更精确的 MHC II 预测算法^[8], 将有助于扩大新抗原备选库, 推动个性化肿瘤疫苗的广泛应用。综上, 虽然细胞应答与临床应答之间仍有重重困难需要克服, 但随着理论和技术的发展以及多种治疗方法的联合应用, 治疗性肿瘤疫苗有望成为最安全、最有效、最持久的癌症疗法之一。

参考文献:

- [1] HOLLINGSWORTH RE, JANSEN K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines [J]. NPJ Vaccines, 2019, 4:7.
- [2] SCHUMACHER TN, SCHEPER W, Kvistborg P. Can-

- cer Neoantigens [J]. *Annu Rev Immunol*, 2019,37:173–200.
- [3] HU Z, OTT PA, WU CJ. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018,18(3):168–182.
- [4] SCHUMACHER TN, SCHREIBER RD. Neoantigens in cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2015,348(6230):69–74.
- [5] BUTTERFIELD LH. Cancer vaccines [J]. *BMJ*, 2015, 350:h988.
- [6] CHONG C, MELLER M, PAK H, et al. Integrated proteogenomic deep sequencing and analytics accurately identify non-canonical peptides in tumor immunopeptidomes [J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):1293.
- [7] DE MATTOS-ARRUDA L, VAZQUEZ M, FINOTELLO F, et al. Neoantigen prediction and computational perspectives towards clinical benefit: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group [J]. *Ann Oncol*, 2020,31(8):978–990.
- [8] ZHOU C, ZHU C, LIU Q. Toward in silico Identification of Tumor Neoantigens in Immunotherapy [J]. *Trends Mol Med*, 2019,25(11):980–992.
- [9] PENG M, MO Y, WANG Y, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):128.
- [10] MARTIN SD, BROWN SD, WICK DA, et al. Low Mutation Burden in Ovarian Cancer May Limit the Utility of Neoantigen-Targeted Vaccines [J]. *PLoS One*, 2016,11(5):e155189.
- [11] 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.
- [12] ROSALIA RA, QUAKKERLAAR ED, 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.
- [13] SABBATINI P, TSUJI T, Ferran L, et al. Phase I trial of overlapping long peptides from a tumor self-antigen and poly-ICLC shows rapid induction of integrated immune response in ovarian cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18(23):6497–6508.
- [14] RABU C, RANGAN L, FLORENCEAU L, et al. Cancer vaccines: designing artificial synthetic long peptides to improve presentation of class I and class II T cell epitopes by dendritic cells [J]. *Oncoimmunology*, 2019,8(4): e1560919.
- [15] KORDALIVAND N, TONDINI E, LAU C, et al. Cationic synthetic long peptides-loaded nanogels: An efficient therapeutic vaccine formulation for induction of T-cell responses [J]. *J Control Release*, 2019,315:114–125.
- [16] NEMUNAITIS J. Vaccines in cancer: GVAX, a GM-CSF gene vaccine [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2005,4(3): 259–274.
- [17] YARCHOAN M, HUANG CY, ZHU Q, et al. A phase 2 study of GVAX colon vaccine with cyclophosphamide and pembrolizumab in patients with mismatch repair proficient advanced colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2020,9(4):1485–1494.
- [18] KIM VM, PAN X, SOARES KC, et al. Neoantigen-based EpiGVAX vaccine initiates antitumor immunity in colorectal cancer [J]. *JCI Insight*, 2020,5(9):e136368.
- [19] SANTOS PM, BUTTERFIELD LH. Dendritic Cell-Based Cancer Vaccines [J]. *J Immunol*, 2018,200(2):443–449.
- [20] KANTOFF PW, HIGANO CS, SHORE ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010,363(5):411–422.
- [21] TANYI JL, BOBISSE S, OPHIR E, et al. Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2018,10(436): eaa05931.
- [22] MADAN RA, ARLEN PM, MOHEBTASH M, et al. Prostavac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009,18(7):1001–1011.
- [23] JORRITSMA S, GOWANS EJ, GRUBOR-BAUK B, et al. Delivery methods to increase cellular uptake and immunogenicity of DNA vaccines [J]. *Vaccine*, 2016,34(46): 5488–5494.
- [24] SUROLIA I, GULLEY J, MADAN RA. Recent advances in the use of therapeutic cancer vaccines in genitourinary malignancies [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014,14(12): 1769–1781.
- [25] PETRYLAK DP. Immunotherapy: The Wave of the Future in Bladder Cancer? [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(3S):S3–S17.
- [26] OBARA W, ETO M, MIMATA H, et al. A phase I/II study of cancer peptide vaccine S-288310 in patients with advanced urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Ann Oncol*, 2017,28(4):798–803.
- [27] NOGUCHI M, MATSUMOTO K, UEMURA H, et al. An Open-Label, Randomized Phase II Trial of Personalized Peptide Vaccination in Patients with Bladder Cancer that Progressed after Platinum-Based Chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016,22(1):54–60.
- [28] HONMA I, KITAMURA H, TORIGOE T, et al. Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009,58(11):1801–1807.
- [29] MORSE MA, BEADLEY DA, KELER T, et al. CDX-1307: a novel vaccine under study as treatment for muscle-

- invasive bladder cancer [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2011,10(6):733–742.
- [30] SHARMA P, BAJORIN DF, JUNGBLUTH AA, et al. Immune responses detected in urothelial carcinoma patients after vaccination with NY-ESO-1 protein plus BCG and GM-CSF [J]. *J Immunother*, 2008,31(9):849–857.
- [31] DHODAPKAR MV, SZNOI M, ZHAO B, et al. Induction of antigen-specific immunity with a vaccine targeting NY-ESO-1 to the dendritic cell receptor DEC-205 [J]. *Sci Transl Med*, 2014,6(232):232r–251r.
- [32] OTT PA, HU-LIESKOVAN S, CHMIELOWSKI B, et al. A Phase Ib 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.
- [33] RUBINSTEYN A, KODYSH J, HODES I, et al. Computational Pipeline for the PGV-001 Neoantigen Vaccine Trial [J]. *Front Immunol*, 2017,8:1807.
- [34] U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials Database [DB/OL]. [2021-02-05]. <https://clinicaltrials.gov>.
- [35] ANAGNOSTOU V, SMITH KN, FORDE PM, et al. Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Cancer Discov*, 2017,7(3):264–276.
- [36] KESKIN DB, ANANDAPPA AJ, SUN J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial [J]. *Nature*, 2019,565(7738):234–239.
- [37] SAHIN U, DERHOVANESSIAN E, MILLER M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer [J]. *Nature*, 2017,547(7662):222–226.
- [38] OTT PA, HU Z, KESKIN DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017,547(7662):217–221.
- [39] DUPERRET EK, PERALES-PAUCHALTT A, STOLTZ R, et al. A Synthetic DNA, Multi-Neoantigen Vaccine Drives Predominately MHC Class I CD8⁺ T-cell Responses, Impacting Tumor Challenge [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019,7(2):174–182.
- [40] CHEN DS, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point [J]. *Nature*, 2017,541(7637):321–330.
- [41] TURAJLIC S, LITCHFIELD K, XU H, et al. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2017,18(8):1009–1021.