

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.001

· 专家论坛 ·

## 肿瘤治疗性疫苗的研发现状与展望

石刚, 邓洪新(四川大学华西医院 肿瘤中心 生物治疗科, 生物治疗研究中心, 生物治疗国家重点实验室, 四川成都 610041)



**邓洪新** 博士、研究员、博士研究生导师, 现任四川大学华西医院生物治疗研究中心副主任, 兼任中国免疫学会理事、中国转化医学联盟常务理事、中国医药生物技术协会基因与细胞治疗分会常务委员、中国医药生物技术协会转化医学专委会常务委员、四川省免疫学会常务理事、四川省细胞生物学会常务理事、四川省免疫学会肿瘤免疫专委会主任委员等学术职务。主要从事肿瘤的免疫微环境研究、免疫治疗联合肿瘤其他常规手段治疗的基础与应用基础研究、干细胞研究及临床转化等, 已有多项细胞治疗产品实现临床转化。作为课题负责人承担国家重点研发计划、国家新药创制重大科技专项、国家“863”计划项目、国家“973”计划项目、国家自然科学基金等十多项研究课题, 相关研究成果发表在 *Signal Transduct Target Ther*、*Clin Cancer Res*、*Mol Ther* 等国际知名期刊上, 共申请国家发明专利 25 项, 获得授权专利 12 项, 获教育部自然科学一等奖 1 项, 参与编写多部学术专著。

**[摘要]** 近年来, 随着对肿瘤抗原和抗肿瘤免疫反应机制的深入认识, 肿瘤治疗性疫苗发展迅速, 有望成为临床肿瘤治疗的重要手段。同时, 随着新抗原的筛选、疫苗设计、疫苗递送系统、佐剂等关键技术的突破, 进一步加速了这一领域的发展。在产品研发方面, 众多国际大型的医药企业和新兴的生物科技公司正在布局不同的肿瘤治疗性疫苗项目, 多个肿瘤治疗性疫苗获批上市, 但临床效果欠佳。尽管目前肿瘤治疗性疫苗大多处于临床前和临床试验阶段, 但展现出了良好的临床应用前景和市场价值。本文论述了国内外肿瘤治疗性疫苗的研发现状(主要聚焦当前发展迅速的个性化新抗原疫苗、DC 疫苗和 mRNA 疫苗), 总结了目前所面临的挑战并展望了其发展前景, 为未来肿瘤治疗性疫苗的研究和产品研发提供了新思路。

**[关键词]** 肿瘤治疗性疫苗; 新抗原疫苗; DC 疫苗; mRNA 疫苗; 肿瘤免疫微环境

**[中图分类号]** R967; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)07-0541-11

## Therapeutic cancer vaccines: current status and future prospect

SHI Gang, DENG Hongxin (Department of Biotherapy, Cancer Center and State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

**[Abstract]** In recent years, with the in-depth understanding of tumor antigen and mechanism of antitumor immune response, therapeutic cancer vaccines have developed rapidly and are expected to be an important tool for clinical cancer therapy. Meanwhile, breakthroughs in key technologies, such as neo-antigen screening, vaccine design, vaccine delivery system and adjuvant, have further accelerated the development in this field. As for product research and development, many international pharmaceutical companies and emerging biotech companies are laying out various projects of therapeutic cancer vaccines, and several products have been approved for marketing, but the clinical outcomes are not ideal. Although the majority of current therapeutic cancer vaccines are in preclinical and clinical stages, they demonstrate good application prospect and market value. Present review provides an overview of therapeutic cancer vaccines from the perspective of research and development at home and abroad, mainly focusing on the currently fast-growing personalized neo-antigen vaccine, DC-based vaccine and mRNA vaccine. Meanwhile, it also summarizes the current challenges and envisions its to future development, which may provide some clues for research and product development of therapeutic cancer vaccines.

**[Key words]** therapeutic cancer vaccine; neo-antigen vaccine; DC vaccine; mRNA vaccine; tumor immune microenvironment (TIME)

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(7): 541-551. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.001]

肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂、免疫细胞治疗等免疫治疗技术已成为肿瘤治疗的重要手段<sup>[1-2]</sup>。肿瘤疫苗是将肿瘤抗原, 如裂解的肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白或多肽、表达肿瘤抗原的基因等, 以不同形式导入

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. 82273315); 四川省重点研发项目(No. 2022YFS0153)

**[作者简介]** 石刚(1986—), 博士, 助理研究员, 主要从事肿瘤免疫微环境研究, E-mail: shig07@126.com

**[通信作者]** 邓洪新, E-mail: denghongx@scu.edu.cn

患者体内,通过激活免疫反应发挥抗肿瘤作用<sup>[3-4]</sup>。肿瘤疫苗包括预防性和治疗性疫苗两大类。肿瘤预防性疫苗主要针对诱发肿瘤的病原体设计疫苗,例如预防宫颈癌的HPV疫苗。目前国内上市的HPV疫苗有5款,其中3款为进口疫苗,分别为佳达修4(Gardasil 4)、佳达修9(Gardasil 9)和希瑞适(Cervarix),另外2款为中国自主研发的疫苗,分别为馨可宁和沃泽惠。由于肿瘤的诱发因素具有复杂性、多样性等特点,目前针对肿瘤抗原设计预防性疫苗仍存在较大困难<sup>[5-6]</sup>。肿瘤治疗性疫苗主要是针对肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)及特异性抗原设计疫苗,兼具广谱性和个性化的特点,具有重要的优势和意义。目前,国外已有多个肿瘤治疗性疫苗上市,如治疗前列腺癌的普列威(Provenge, Dendreon公司),治疗恶性黑色素瘤的Melacine(Corixa公司)和M-Vax(Avax公司),以及治疗肾细胞癌的Oncophage(Antigenics公司)<sup>[7-8]</sup>。中国科学家所研发的肠癌治疗性疫苗已进入III期临床试验。近年来,在肿瘤免疫治疗的整体带动下,新抗原疫苗、mRNA肿瘤疫苗等新型肿瘤疫苗已成为炙手可热的研发热点。本文重点论述肿瘤治疗性疫苗的研发进展,并对影响其疗效的因素进行探讨和展望,旨在为肿瘤治疗性疫苗的研究和转化提供策略和新思路。

## 1 肿瘤治疗性疫苗的研发现状

### 1.1 重组蛋白/多肽疫苗

制备疫苗的理想抗原是只在肿瘤组织细胞中特异性高表达,而在正常组织细胞中低表达或不表达。经过多年研究,发现了MAGE-A3、WT1、NY-ESO-1、HER2、MUC1、gp100等多种TAA<sup>[3]</sup>。目前,全球共有3个多肽疫苗上市,分别为vitespen、EGF-P64K和racotumomab。

MAGE-A3具有抗凋亡作用,在黑色素瘤、非小细胞肺癌和骨髓瘤中高表达。在临床前动物实验<sup>[9]</sup>中,MAGE-A3重组蛋白疫苗能诱发有效的抗肿瘤免疫反应;而在一项小规模临床试验<sup>[10]</sup>中,以Toll样受体4(TLR4)激动剂为佐剂的MAGE-A3蛋白疫苗诱发了较强的体液免疫,但临床疗效不显著。在随后一项II期临床试验<sup>[11]</sup>中,增加了TLR9激动剂作为佐剂,该疫苗诱导了更强的体液免疫和CD4<sup>+</sup>T细胞反应,观察到了良好的治疗反应并延长了患者的生存期。但在后续III期临床试验<sup>[12]</sup>中,患者未表现出临床受益。2014年,葛兰素史克公司终止了MAGE-A3蛋白疫苗治疗肺癌的临床研究,表明该疫苗的疗效还有待于提升和优化。一个潜在的解决方案是将MAGE-A3与其他肿瘤抗原组合成多价疫苗,如Tedopi疫苗就是包含了MAGE-A3、CEA、HER2和p53的多价疫苗,其正在

非小细胞肺癌患者中开展临床试验(NCT04884282)。

NY-ESO-1是一种癌-睾丸抗原(cancer-testis antigen),仅在正常组织的胚胎、性腺细胞中表达,而在其他正常组织细胞中不表达,但在肉瘤、黑色素瘤、卵巢癌和食管癌中高表达<sup>[13]</sup>。尽管临床前动物实验<sup>[14]</sup>结果表明,NY-ESO-1蛋白疫苗有较好的疗效,但大多数临床试验均以失败告终,原因可能与疫苗的设计、佐剂等有关,其不能有效地激活DC,诱导产生足够强的抗肿瘤免疫反应<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[15]</sup>将NY-ESO-1与靶向DC的抗体偶联(CDX-1401)并与TLR激动剂联合,能诱发患者产生强的CD8<sup>+</sup>T细胞反应并导致肿瘤消退。此外,在另外一项临床试验<sup>[16]</sup>中,CDX-1401联合DC的激动剂Flt3L,也能显著增强CD8<sup>+</sup>T细胞反应。以上研究结果表明,DC的激活及有效的抗原负载对于NY-ESO-1疫苗的疗效至关重要。

重组蛋白/多肽疫苗是早期肿瘤疫苗的研究热点,但一直进展缓慢,如默克公司研发的stimuvax(MUC1多肽疫苗)及葛兰素史克公司研发的GSK1572932A(MAGE-A3多肽疫苗)都在III期临床试验中失败,主要原因是疫苗设计存在缺陷、缺乏有效的免疫佐剂及临床试验设计不当等。目前,重组蛋白/多肽疫苗的主要研发方向是开发多价疫苗,如英国Polynoma公司开发的黑色素瘤多价疫苗seviprotimut-L,包含了MAGE-A3、MelanA、gp100等多个黑色素瘤抗原,临床试验结果表明该疫苗能同时诱发体液免疫和T细胞免疫应答,提高了患者的PFS<sup>[17]</sup>。2020年6月,seviprotimut-L获得了美国FDA的加速审批资格认证,用于II B/II C期黑色素瘤患者术后的辅助治疗,以提高患者的RFS。

### 1.2 细胞疫苗

#### 1.2.1 肿瘤细胞疫苗

由于肿瘤细胞携带了肿瘤全部抗原信息,理论上,将肿瘤细胞制备成疫苗导入患者体内后,能为患者的免疫系统提供充足的抗原信息,激活抗肿瘤免疫反应<sup>[18]</sup>。在一项临床试验<sup>[19]</sup>中,40%的淋巴瘤患者接受经辐照的肿瘤全细胞疫苗免疫后,能产生CD8<sup>+</sup>T细胞反应并临床受益。然而,大部分肿瘤细胞自身免疫原性较低,单独使用肿瘤细胞疫苗无法有效地激活抗肿瘤免疫反应。因此,为进一步提高肿瘤细胞的免疫原性及对抗原的吞噬和加工效率,需要对肿瘤细胞进行基因工程修饰,如表达免疫共刺激分子CD80、CD86和促进T细胞激活的IL-2、IL-12、IL-15、IL-18等因子<sup>[20-22]</sup>。目前,研究最多的是表达GM-CSF的细胞疫苗,如表达GM-CSF的肿瘤细胞疫苗GVAX能显著促进DC的抗原提呈、活化和存活,在多种小鼠肿瘤模型中展现出良好的疗效<sup>[23-25]</sup>。但在前列腺癌、黑



色素瘤和肺癌等临床试验中,尽管GVAX也能刺激患者产生免疫反应,但抗肿瘤效果有限<sup>[18,26-27]</sup>。目前,GVAX主要与其他药物联合使用以提高疗效,例如GVAX与PD-1抗体、CTLA-4抗体等联合使用<sup>[28-29]</sup>。另外,将肿瘤细胞修饰成肿瘤干细胞样细胞也可以用于肿瘤细胞疫苗研发,如AGI-101H就是将编码IL-6及其可溶性 $\alpha$ 受体的基因导入到黑色素瘤细胞中,获得黑色素瘤干细胞样细胞并制备成细胞疫苗,在临床试验中,黑色素瘤患者能从AGI-101H治疗中获益,生存期显著延长<sup>[30-31]</sup>。除了灭活的全肿瘤细胞疫苗外,有研究<sup>[32]</sup>发现,基因工程改造后的活的肿瘤细胞也能作为细胞疫苗。

除了GVAX外,还有M-Vax和oncoVAX细胞疫苗也已进入III期临床。M-Vax由Avax Technologies公司研发,利用半抗原二硝基苯基修饰自体黑色素瘤细胞,再与佐剂(含BCG)混合后制备而成,2016年开始III期临床试验(NCT00477906),目前尚未发布临床结果。OncoVAX由Vaccinogen公司研发,利用肠癌患者自体肿瘤细胞,辐照后与减毒分枝杆菌一起制备成肿瘤细胞疫苗,在II~III期结肠癌患者的III期临床试验中,oncoVAX对III期患者无显著疗效,但可延长II期患者的RFS,且总复发风险率也有降低<sup>[33]</sup>。目前,该疫苗正在II期结肠癌患者中开展关键的III期临床试验(NCT02448173)。

### 1.2.2 DC疫苗

DC是体内的专职抗原提呈细胞,它能识别抗原并进行吞噬、加工,最终激活T细胞介导的抗肿瘤免疫反应<sup>[34-36]</sup>。目前,全球有5个DC疫苗产品被批准上市,用于治疗前列腺癌、肾癌、胶质瘤等多种肿瘤。此外,根据国际临床试验注册平台(<http://www.clinicaltrials.gov>)统计,全球至少有401项DC疫苗临床试验,其中III期14项、II/III期2项、II期116项、I/II期103项、I期166项,部分项目展现出良好的应用前景。如2010年,美国Dendreon公司研发的Provenge获批上市,用于治疗转移性去势抵抗的前列腺癌,这是美国FDA批准的第一款肿瘤治疗性疫苗产品。Provenge是利用自体的单核DC负载肿瘤抗原PA2024(前列腺酸性磷酸酶和GM-CSF的融合蛋白),在临床试验中,将晚期前列腺癌患者3年生存率提高了37%,这是肿瘤治疗性疫苗划时代的发展事件<sup>[37]</sup>。2017年,中国三胞集团全资收购了Dendreon公司,并取得该疫苗完整的知识产权、生产技术和研发平台。2022年,Provenge正式启动在中国的III期临床试验(CTR20221644)。另外,国外上市的DC疫苗还包括:(1)2005年,在巴西上市的晚期黑色素瘤、肾细胞癌疫苗Hybricell;(2)2007年,在韩国上市的转移性肾

细胞癌疫苗CreaVaxRCC;(3)2007年,在瑞士上市的脑部肿瘤疫苗DCVax-Brain;(4)2017年,在印度上市的肿瘤疫苗APCEDEN,用于治疗前列腺癌、卵巢癌、结直肠癌和肺癌。

目前,大多数DC疫苗产品是利用患者自体外周血的单核细胞,通过体外扩增、抗原负载后制备而成。因此,DC疫苗生产复杂、价格昂贵,这也是目前细胞治疗产品的主要问题。因此,开发通用型DC疫苗具有重要意义。瑞典Immunicum AB公司是一家致力于研发同种异体、通用型细胞产品的机构,它研发的同种异体的DC细胞产品——伊利沙定(ilixadencel)所用的DC来源于健康献血者,在体外利用GM-CSF、IL-4、TLR激动剂活化,然后瘤内注射治疗后,可通过炎症反应募集和活化患者自体DC和效应细胞进入肿瘤微环境,并对肿瘤进行杀伤。临床试验<sup>[38-39]</sup>结果表明,ilixadencel对转移性肾癌、软组织肉瘤都有良好的疗效。2021年1月,美国FDA授予ilixadencel孤儿药资格,用于治疗软组织肉瘤。此外,ilixadencel还在肾癌和肝细胞癌中分别获得了再生医学先进疗法资格和孤儿药资格,有望成为下一个被批准上市的DC治疗细胞疫苗产品。

中国DC疫苗研发较早,早在2012年,上海海欣生物公司研发的CEA抗原修饰的肠癌DC疫苗APDC就获得国家药监局的III期临床研究批文,现已完成了III期临床研究。近年来,随着肿瘤新抗原筛选与验证技术、mRNA技术等快速发展,中国个体化的DC疫苗发展迅速。2022年8月,康德赛公司研发的mRNA编辑的DC个性化肿瘤疫苗CUD002注射液获得新药评价机构(Investigational New Drug,IND)审批正式受理,该产品成为中国首款申报的基于患者肿瘤新抗原mRNA编辑的DC肿瘤疫苗药物。2023年1月,启辰生生物研发的靶向survivin的DC注射液提交IND申报并获临床默认许可,该产品是基于mRNA-TAA的个体化DC肿瘤疫苗,用于原发性胶质母细胞瘤的术后治疗。2023年1月,北京立康生命公司研发的“LK101注射液”申报临床使用,该产品为一款个性化的治疗性DC肿瘤疫苗,覆盖了30个新抗原靶点。总之,国内DC疫苗研发产品相对于国外稍显滞后,暂无上市产品,多数产品还处于早期临床研究阶段。

### 1.3 新抗原疫苗

早期的肿瘤疫苗主要利用肿瘤组织中过表达而正常组织中低表达的TAA来设计疫苗。由于TAA在正常组织中也有表达,针对这些抗原的T细胞通常受到中枢或外周免疫耐受的影响,所制备的肿瘤疫苗产生的抗肿瘤反应有限,同时也增加了自身免疫毒性风险。细胞在癌变过程中通常会发生不同程度的

基因突变,这些突变所产生的抗原称为新抗原或肿瘤特异性抗原。相比于TAA,肿瘤新抗原在激活免疫系统方面有明显优势,它仅在肿瘤细胞中特异表达,而在正常细胞中不表达,将它制备成疫苗能诱发更强的肿瘤特异的T细胞免疫反应。此外,新抗原能绕过T细胞对自身抗原表位的中心耐受,诱发持久特异免疫记忆,可提供长期免疫保护作用<sup>[40-41]</sup>。

肿瘤新抗原疫苗就是寻找肿瘤突变所产生的抗原表位,并在体外合成,然后再导入体内,从而激活特异性的抗肿瘤免疫反应<sup>[42]</sup>。随着多组学、生物信息学、计算机药物设计、人工智能等技术的发展,提高了新抗原的筛选能力,以及肿瘤表位和MHC亲和力和预测的精准性。一般来说肿瘤的突变负荷越大,所产生的新抗原越多,但由于肿瘤的异质性和个体差异,突变负荷也因人而异。因此,新抗原疫苗有很强的个体性,也称为个性化疫苗,在临床前和临床研究中均显示出良好的疗效<sup>[43-45]</sup>。

在产品研发方面,有POL-103A、galinpepimut-S和Tedopi这3个肿瘤新抗原疫苗进入III期临床试验。根据国际临床试验注册平台统计,目前有98项新抗原疫苗临床试验,其中III期2项、II/III期1项、II期10项、I/II期12项、I期73项。根据疫苗的制剂形式,肿瘤新抗原疫苗主要分为两种:(1)新抗原负载的DC,新抗原负载DC后能有效地激活抗肿瘤免疫反应。在一项临床试验(NCT00683670)<sup>[46]</sup>中,研究人员利用肿瘤新抗原肽和3个gp100的TAA肽负载DC,过继回输后能诱导黑色素瘤患者产生CD8<sup>+</sup>T细胞反应和TCR表位多样性。(2)利用抗原肽进行免疫,如美国Dana-Farber癌症中心研发的NeoVax在胶质瘤、黑色素瘤、肾癌中均显示出良好效果<sup>[47-49]</sup>。NEO-PV-01是Neon Therapeutics公司研发的新抗原疫苗,它根据患者的肿瘤基因突变进行定制,与PD-1抗体联用,在晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌和膀胱癌患者中都有显著疗效<sup>[43,50]</sup>。

#### 1.4 mRNA肿瘤疫苗

随着新冠病毒mRNA疫苗在全球范围内广泛应用,mRNA疫苗相关技术日趋成熟,mRNA疫苗和相关药物研发已成为投资热点和重点研发方向。根据*Nat Rev Drug Discov*杂志预测,到2035年,全球mRNA药物市场预测将达到230亿美元,其中肿瘤治疗性疫苗约占30%<sup>[51]</sup>。mRNA疫苗是将编码抗原蛋白的mRNA导入体内,然后翻译产生抗原蛋白,从而激活免疫反应。相比于病毒和DNA载体制备的疫苗,mRNA疫苗具有可同时表达多个抗原、体内表达效率高、存活时间短、不感染宿主、非整合表达、无插入突变等优点,安全性好。此外,mRNA疫苗还具有生产效率高、成本

低、易于规模制备等优点<sup>[52-53]</sup>。因此,mRNA肿瘤疫苗展现出了非常好的开发前景<sup>[54-57]</sup>。

有效的递送方式是mRNA疫苗发挥作用的关键。目前的递送方式主要有:(1)裸mRNA疫苗,即将裸mRNA向皮内或者淋巴结注射,直接将抗原递送给抗原提呈细胞,从而激活T细胞免疫,这种递送方式主要问题是mRNA容易被RNA酶降解,相关的临床试验较少<sup>[58-60]</sup>。(2)鱼精蛋白包裹的mRNA疫苗,由于鱼精蛋白带正电荷,能够与带负电荷的mRNA形成复合物,避免mRNA被降解<sup>[61]</sup>。如CureVac公司研发的RNActive疫苗就是mRNA与鱼精蛋白组成的复合物,该疫苗已开展了临床试验,虽然也能激活免疫系统,但临床效果不佳<sup>[62]</sup>。(3)利用阳离子脂质体递送mRNA,阳离子脂质体与带负电荷的mRNA形成mRNA-lipoplex复合物,能被抗原提呈细胞吞噬和加工。目前,BioNtech和Genentech公司研发的多个mRNA疫苗就是利用该递送系统,如BioNtech公司研发的BNT-111就是针对黑色素瘤抗原(MAGE-A3,NY-ESO-1,TPTE,Tyrosinase)设计的一种mRNA-lipoplex疫苗,已进入II期临床,结果表明治疗后75%的患者产生了抗肿瘤免疫应答<sup>[55]</sup>。2021年11月,BNT-111被美国FDA授予快速通道资格。(4)mRNA-脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle,LNP)疫苗,LNP由脂质、磷脂、胆固醇和脂联聚乙二醇衍生物组成,聚乙二醇可阻止mRNA与血浆蛋白结合,增加了纳米颗粒的体内滞留时间<sup>[63]</sup>。Moderna公司所研发的mRNA-4157/V940是一种编码了34种肿瘤新抗原、采用LNP包裹的mRNA疫苗,目前已进入II期临床(NCT03897881)。最新结果显示,与帕博利珠单抗单药相比,mRNA-4157/V940联合帕博利珠单抗辅助治疗9个月后,能将患者复发或死亡的风险降低44%。(5)mRNA-DC疫苗,体外将mRNA转染到DC内,然后再导入体内,从而激活产生T细胞抗肿瘤免疫。与其他递送方式相比,该方法需要体外对DC进行转染和扩增,耗时长和成本高,临床效果也欠佳,如Argos Therapeutics公司开展的一项DC负载mRNA疫苗的III期临床(NCT01582672)因疗效不佳而终止<sup>[58-60]</sup>。

到目前为止,全球尚未见mRNA肿瘤疫苗被批准上市,但该领域竞争异常激烈,国内外已有众多企业布局该领域。据国际临床试验注册平台统计,全球共有41项mRNA肿瘤疫苗的临床试验,其中临床II期7项、I/II期17项、I期17项。国外mRNA研发的龙头企业BioNtech公司和Moderna公司都有mRNA肿瘤疫苗进入II期临床。相比于国外企业,国内研发相对滞后,大多数mRNA肿瘤疫苗还处于临床前和早期临床研究阶段。例如2023年1月,启辰生物公司研发的治



疗胶质母细胞瘤的 survivin mRNA-DC 疫苗注射液获得临床默认许可。2023 年 3 月, 新合生物公司研发的 XH101 注射液获得药品评审中心(Center for Drug Evaluation, CDE)受理, 这是国内首个获得 CDE 受理的 mRNA 肿瘤疫苗。斯微生物公司研发的新抗原个体化 mRNA 疫苗, 已进入海外注册 I 期临床阶段, 也在国内同步开展临床试验。此外, 中国还有多项 mRNA 肿瘤疫苗在开展 II 期临床研究, 如成都威斯津生物公司研发的两款通用型 mRNA 肿瘤疫苗在开展对肝癌、鼻咽癌治疗的 II 期临床研究。尽管距离 mRNA 肿瘤疫苗上市还有很长的路要走, 但随着研发投入快速增加和技术不断突破, mRNA 肿瘤疫苗将会开启肿瘤免疫治疗的新时代。

### 1.5 细菌和病毒载体疫苗

细菌用于肿瘤免疫治疗可追溯到 20 世纪初, 当时肿瘤免疫治疗先驱威廉·柯利利用灭活的化脓性链球菌和黏质沙雷菌治疗恶性肿瘤。1990 年, 美国 FDA 批准牛型结核杆菌活疫苗(TheraCys)上市, 用于治疗非肌肉浸润性膀胱癌。细菌作为肿瘤疫苗载体有诸多优势, 如细菌多肽可激活肿瘤浸润淋巴细胞<sup>[64]</sup>。同时, 细菌还可以表达 IL-18、CCL21、FASL 等免疫激活和杀伤的因子、肿瘤抗原、内皮抑制素等, 从而杀伤肿瘤<sup>[65-69]</sup>。由于肿瘤微环境多为低氧状态, 有利于一些厌氧菌存活并表达外源基因, 因此, 部分细菌载体还具有肿瘤靶向性。细菌疫苗另外的优点就是可以口服给药, 所产生的抗肿瘤效果与其他给药方式类似<sup>[70]</sup>。目前, 用于制备肿瘤疫苗的细菌主要有沙门菌、李斯特菌、梭菌属、双歧杆菌属等, 如 ADXS11-001 是 Advaxis 公司开发的一种基于 HPV16 E7 抗原的灭活、减毒的李斯特菌载体疫苗, 在宫颈癌临床试验中表现出良好的安全性和耐受性<sup>[71-72]</sup>。

病毒由于具有强大的感染能力, 是基因工程改造和基因治疗的重要载体<sup>[73]</sup>。研究<sup>[74]</sup>发现, 病毒蛋白也可以诱发抗肿瘤免疫。在病毒载体的肿瘤疫苗研发中, 溶瘤病毒最具潜力, 它能选择性地肿瘤中复制并杀伤肿瘤、释放抗原、激活免疫反应, 还能发挥原位疫苗效应<sup>[75-76]</sup>。目前, 全球共有 4 个溶瘤病毒产品上市, 分别为 Rigvir(拉脱维亚)、安柯瑞(中国)、IMLYGIC(美国)和 DELYTACT(日本), 适应证包括黑色素瘤、鼻咽癌、胶质瘤。此外, 在国际临床试验平台上注册的溶瘤病毒临床试验共 233 项, 其中 IV 期 2 项、III 期 4 项、II/III 期 1 项、II 期 61 项、I/II 期 37 项、I 期 128 项, 治疗肿瘤包含胶质瘤、头颈癌、宫颈癌、卵巢癌、黑色素瘤等。目前, 溶瘤病毒肿瘤疫苗绝大部分都是肿瘤内注射, 适应证有限。静脉注射给药的溶瘤病毒 pelareorep (AN1004) 已获得美国

FDA 的快速通道资格批准进入临床研究, 在治疗转移性乳腺癌 II 期临床试验中, 与紫杉醇联用, 使 ER<sup>+</sup>PR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 的乳腺癌患者生存率翻倍(21.8 vs 10.8 个月), 有潜力成为首个上市的可静脉注射的溶瘤病毒产品。

中国溶瘤病毒研发企业较多, 创新能力和竞争优势明显, 赛道竞争激烈。2005 年, 上海三维生物公司率先在国内上市了全球首个溶瘤病毒产品, 用于治疗头颈部肿瘤。复诺健公司研发的溶瘤病毒产品 VG161 是一款增强型的 I 型单纯疱疹溶瘤病毒, 可同时携带 IL-12、IL-15/15RA 和 PD-L1 阻断肽(PD-L1B)的基因, 是全球率先实现一个病毒同时表达 4 个基因的溶瘤病毒。武汉滨会生物公司研发的 BS001 注射液是全球第一个 II 型单纯疱疹病毒产品(HSV2), 已进入临床研究。总之, 目前国内外病毒载体肿瘤疫苗研发处于多管线、竞争激烈的状态。

## 2 肿瘤治疗性疫苗面临的挑战与应对策略

肿瘤疫苗研发经历了数十年的发展, 虽然也有一些上市产品, 但整体而言进展依然缓慢, 还面临着众多亟待解决的问题。近十几年来, 靶向免疫检查点阻断治疗的突破性成功, 开启了肿瘤免疫治疗新时代, 也促进了肿瘤治疗性疫苗的研发, 随着免疫学研究的不断深入, 以及免疫学与生物技术、材料学、药学、化学等的交叉融合, 肿瘤治疗性疫苗的研发将会获得突破性进展。

### 2.1 新抗原的筛选和鉴定

异质性是肿瘤的重要特征, 也是肿瘤耐药、复发的驱动因素<sup>[77-78]</sup>。肿瘤异质性不仅体现在不同肿瘤类型之间, 还体现在同种肿瘤的不同个体间, 甚至同一肿瘤不同部位之间也有较大的差异, 这预示着肿瘤突变以及突变产生的新抗原也存在较大差异, 这些因素都对肿瘤新抗原的预测、筛选和鉴定带来挑战。

研究<sup>[79-81]</sup>表明, 相比于 TAA, 细胞癌变所产生的新抗原是肿瘤特异抗原, 它能有效地激活针对肿瘤的特异性免疫杀伤, 是设计肿瘤疫苗的理想靶点。一般来说, 肿瘤突变频率越高, 所产生的新抗原数量就越多, 然而, 并非所有产生的新抗原都能有效地激活抗肿瘤免疫反应。因此, 筛选和鉴定出能诱发强的抗肿瘤免疫反应的新抗原尤为重要。肿瘤细胞基因突变往往没有规律, 这给新抗原的筛选和鉴定带来挑战, 需要建立足够量的新抗原库, 并通过人工智能及算法等进行不断训练, 才能不断提高预测的准确性<sup>[82-83]</sup>。肿瘤新抗原的筛选、鉴定及疫苗制备是一个耗时、耗力的过程, 而肿瘤进展难以预测, 最佳治疗窗口期可能较短, 导致疫苗还未制备成功, 患者的病

情已恶化,从而错过治疗时机。这一问题在新抗原多肽疫苗、负载新抗原的个性化DC疫苗研发中尤为突出。因此,开发快速、高效、特异的新抗原预测模型和鉴定技术非常关键<sup>[79, 84]</sup>。与此同时,在同种或不同肿瘤间建立共享的新抗原数据库,也是加快新抗原疫苗研发的重要方向<sup>[85]</sup>。

## 2.2 佐剂

佐剂在疫苗发挥疗效中具有重要作用,它能诱导非特异性免疫激活,调节免疫反应类型,增强抗原的免疫原性及免疫应答。目前,用于制备肿瘤疫苗的佐剂主要有:(1)传统的乳化佐剂,如铝佐剂、ISA-51和ISA720等;(2)包含病原相关分子模式(PAMP)的佐剂,如TLR激动剂、甘露醇等,常见的有Poly-ICLC(TLR3激动剂)、MPLA(TLR4激动剂)、瑞喹莫德(TLR7/8激动剂)和CpG ODN(TLR9激动剂);(3)新型佐剂,如CD40激动剂、STING激动剂及细胞因子(如GM-CSF)。到目前为止,批准用于人体的佐剂有铝佐剂、MF59、AS01、AS04、AS03、CpG1018和Matrix-M等<sup>[86-87]</sup>。此外,研究<sup>[88]</sup>表明,一些生物材料也可作为有效的佐剂。目前,佐剂增强免疫应答的机制尚未完全明确,不同佐剂的作用机制也不同,佐剂可能发挥多种作用,影响免疫反应的多个环节。因此,如何利用佐剂激活针对特定抗原的免疫反应是疫苗发挥作用的关键。例如肿瘤细胞膜来源的抗原可通过诱导体液免疫,产生抗体介导的细胞毒性作用;而对于胞内抗原,可通过诱导细胞依赖的免疫应答发挥抗肿瘤作用。然而,在临床中,当疫苗注射入体内后,很难精准控制免疫应答的类型及产生的免疫记忆。为解决这个问题,首先,需要对佐剂的免疫学效应进行深入研究;其次,由于免疫反应涉及多个过程,单一的激活作用无法达到预期疗效,需要多种佐剂联合,而如何优化和组合不同的佐剂成份和剂量,是面临的重大挑战。

## 2.3 递送系统

将抗原递送至预定的位置是肿瘤疫苗诱导免疫反应和发挥治疗作用的关键,良好的递送系统应具备靶向性、稳定性、安全性等特点。目前,肿瘤疫苗主要有以下几种递送方法:(1)病毒载体或减毒活菌,利用病毒和细菌良好的感染能力将肿瘤抗原递送至细胞或靶器官内。(2)细胞载体,可通过感染或者转染的方式,将编码肿瘤抗原的载体导入DC内,进行抗原吞噬、加工和提呈过程,这也是DC疫苗的主要优势。此外,巨噬细胞和微生物也可以作为疫苗递送载体。(3)纳米载体,由于纳米颗粒尺寸较小,具有很好的通过性及靶向性,被广泛用于药物的靶向递送,主要包含合成的纳米颗粒、脂质体等<sup>[58, 89-91]</sup>。此外,细胞来源的外泌体及纳米囊泡也可用于肿瘤疫苗的靶向递送<sup>[92-93]</sup>。与其他药物递送系统面临的困难类似,肿瘤疫苗递送系统需要解决的

问题也是靶向性、有效性和安全性。例如,基于流感病毒对肺的固有嗜好性,将流感病毒进行基因工程改造,用于靶向递送肿瘤抗原到肺部,在肺部启动了固有和适应性的抗肿瘤免疫反应<sup>[94]</sup>。与此同时,递送系统除了具有靶向递送功能外,还应兼具佐剂效应。例如,有研究<sup>[95]</sup>将细菌内膜与肿瘤细胞膜融合,将其覆盖在纳米载体表面,构建了杂合膜纳米肿瘤疫苗,能诱导产生强大的抗肿瘤免疫反应,部分模型小鼠肿瘤完全消退。此外,原位疫苗效应也是递送系统研发的重要方向。研究<sup>[96-99]</sup>表明,生物材料、纳米材料以及微囊泡等都具有激发或增强肿瘤原位疫苗效应的作用。

## 2.4 复杂的免疫抑制机制

免疫激活是肿瘤治疗性疫苗发挥作用的重要前提,即肿瘤疫苗被抗原提呈细胞吞噬、加工后,可将抗原提呈给T细胞,从而启动抗原释放、T细胞激活、T细胞浸润及肿瘤杀伤等过程<sup>[100]</sup>。有研究<sup>[101-102]</sup>表明,肿瘤细胞与免疫细胞、间质细胞以及其他因子共同组成复杂的免疫抑制微环境,在免疫反应的各个环节发挥免疫抑制作用。

根据不同来源,可将免疫抑制分为肿瘤内在和外在因素<sup>[103-104]</sup>。肿瘤内在因素主要有:(1)肿瘤细胞可下调抗原或MHC分子的表达水平,从而降低免疫原性;(2)表达共抑制分子配体,诱导效应细胞功能耗竭,如肿瘤细胞通常组成性表达或诱导表达PD-L1,其与T细胞上PD-1结合后能诱导T细胞功能耗竭,从而产生免疫逃逸;(3)肿瘤细胞分泌TGF- $\beta$ 、PGE2、VEGF等因子,能抑制T细胞激活。外在的抑制因素主要包括肿瘤组织中的基质细胞、免疫细胞等,如有研究结果<sup>[105]</sup>表明,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)与肿瘤的发生、发展、转移、血管生成、耐药等过程密切相关,靶向TAM治疗可有效改善免疫抑制微环境。此外,调节性T细胞<sup>[106]</sup>、肿瘤相关成纤维细胞<sup>[107]</sup>、髓源性抑制细胞<sup>[108]</sup>等在肿瘤免疫抑制微环境中也发挥关键作用。

基于复杂的免疫抑制机制,联合治疗是克服这一问题的关键,常见的联合策略有放化疗与免疫治疗联合、病毒疗法与免疫治疗联合、靶向治疗与免疫治疗联合,以及不同免疫治疗的联合等<sup>[3-4]</sup>。

## 2.5 病毒和细菌疫苗的临床转化

尽管病毒和细菌疫苗在肿瘤治疗中展现出良好的应用前景,在临床前模型中有较好的疗效,但到目前为止,仅有少数几个溶瘤病毒产品获批上市,且都是用于瘤内注射治疗。病毒和细菌疫苗临床转化所面临的问题主要有:(1)安全性,目前病毒和细菌来源的肿瘤疫苗均为活的或减毒的毒株和菌种,输入体内后面临系统性感染风险;同时,细菌还可能携带



抗生素耐受基因,导入病毒也有基因组插入导致癌变的风险。(2)生产质控,由于需要制备活病毒或者细菌,很难通过高温或过滤去除杂菌污染,生产与质控要求很高。(3)药代动力学,由于活细菌和病毒自身具有复制能力,体内输入后很难精准掌控剂量。(4)给药方式,大多数病毒和细菌来源的疫苗都无法系统给药,多采用瘤内注射的方式,但仅少数体表和头颈部肿瘤可实现瘤内注射治疗,对大多数肿瘤不适用。(5)体内的抗细菌/病毒免疫反应,这个问题在病毒来源的疫苗中表现更突出,目前使用的病毒主要有腺病毒、单纯疱疹病毒、麻疹病毒等,而大多数人都感染过这些病毒,体内产生了免疫记忆,明显影响疗效<sup>[75,109]</sup>。针对上述问题,开发新的产品或递送策略具有重要意义。例如,pelareorep(AN1004)是未经修饰的非致病性的呼肠孤病毒,它可克服中和抗体的作用,能静脉给药,在临床试验中显示出良好的安全性和有效性<sup>[110-111]</sup>。此外,有研究<sup>[112]</sup>利用NK细胞作为载体,将溶瘤腺病毒靶向递送至肿瘤部位,既实现了溶瘤病毒和NK细胞的联合治疗,又解决了溶瘤腺病毒的靶向递送问题。

### 3 展 望

纵观肿瘤免疫治疗的发展历史,与免疫检查点抑制剂、CAR-T细胞等其他免疫治疗手段相比,肿瘤治疗性疫苗的发展相对缓慢。到目前为止,仅有少数肿瘤治疗性疫苗被批准上市,且疗效有限。然而,从整个抗肿瘤免疫反应过程分析,其主要包含“抗原释放、免疫激活、肿瘤杀伤”3个关键环节,它们相辅相成,缺一不可。肿瘤抗原是启动抗肿瘤免疫反应的关键因子,也是肿瘤治疗性疫苗要解决的关键环节,而免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1抗体、CTLA-4抗体等)和CAR-T细胞治疗解决的是“肿瘤杀伤”这一环节,DC疫苗解决的是“免疫激活”环节,而免疫激活的水平与抗原的有效性紧密相关。因此,相信在不远的未来,肿瘤治疗性疫苗在临床上将会获得成功。

事实上,伴随着免疫学和精准医学技术的不断突破,肿瘤治疗性疫苗获得了长足发展。新抗原多肽疫苗、mRNA疫苗逐渐从理论研究走向临床实践,并表现出了很好的治疗潜力,越来越多的企业涌入肿瘤疫苗领域。例如,在新冠病毒mRNA疫苗研发中大放异彩的BioNTech公司和Moderna公司正在不断增加mRNA肿瘤疫苗的研发路线,以期将成功的mRNA疫苗技术平台应用到肿瘤疫苗研发领域。

尽管肿瘤治疗性疫苗能够提供足够的抗原刺激,但肿瘤免疫微环境错综复杂,使得单一的免疫疗法效果欠佳,而联合治疗可能是解决这一问题的最

佳策略,也是肿瘤免疫治疗的重要发展方向<sup>[113]</sup>。事实上,目前肿瘤治疗性疫苗的临床试验大多与其他的免疫疗法联合,如Moderna公司研发的mRNA肿瘤疫苗mRNA-4157联合PD-1抗体帕博利珠单抗在II期临床试验中获得了更显著的疗效。

综上所述,尽管肿瘤治疗性疫苗发展历程曲折,还面临诸多挑战,离大规模的临床应用还有很长的路要走;但相信随着关键科学技术的突破、研发投入不断增加,肿瘤治疗性疫苗的发展终将迎来曙光,为广大肿瘤患者带来希望。

### [参 考 文 献]

- [1] YANG Y P. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3335-3337. DOI: 10.1172/JCI83871.
- [2] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [3] 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. DOI: 10.1038/s43018-022-00418-6.
- [4] IGARASHI Y, SASADA T. Cancer vaccines: toward the next breakthrough in cancer immunotherapy[J/OL]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 5825401[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685825/>. DOI: 10.1155/2020/5825401.
- [5] HEGDE P S, CHEN D S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 17-35. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.011.
- [6] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- [7] 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.
- [8] ROBLES-OTEIZA C, WU C J. Editorial overview: Vaccines: Reinvigorating therapeutic cancer vaccines[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2022, 76: 102176[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35429774/>. DOI: 10.1016/j.coi.2022.102176.
- [9] GÉRARD C, BAUDSON N, ORY T, *et al.* Tumor mouse model confirms MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as an efficient inducer of long-lasting anti-tumoral responses[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e94883[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830315/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0094883.
- [10] VANSTEENKISTE J, ZIELINSKI M, LINDER A, *et al.* Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19): 2396-2403. DOI: 10.1200/jco.2012.43.7103.
- [11] KRUIT W H J, SUCIU S, DRENO B, *et al.* Selection of immunostimulant AS15 for active immunization with MAGE-A3 protein: results of a randomized phase II study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group in Metastatic Melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19): 2413-2420. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7111.
- [12] DRENO B, THOMPSON J F, SMITHERS B M, *et al.* MAGE-A3

- immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 916-929. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30254-7.
- [13] THOMAS R, AL-KHADAIRI G, ROELANDS J, *et al.* NY-ESO-1 based immunotherapy of cancer: current perspectives[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 947. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00947.
- [14] MARASKOVSKY E, SJÖLANDER S, DRANE D P, *et al.* NY-ESO-1 protein formulated in ISCOMATRIX adjuvant is a potent anticancer vaccine inducing both humoral and CD8<sup>+</sup> T-cell-mediated immunity and protection against NY-ESO-1<sup>+</sup> tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(8): 2879-2890. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0245.
- [15] DHODAPKAR M V, SZNOL M, ZHAO B W, *et al.* Induction of antigen-specific immunity with a vaccine targeting NY-ESO-1 to the dendritic cell receptor DEC-205[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(232): e3008068[2023-06-20]. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008068>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008068.
- [16] BHARDWAJ N, FRIEDLANDER P A, PAVLICK A C, *et al.* Flt3 ligand augments immune responses to anti-DEC-205-NY-ESO-1 vaccine through expansion of dendritic cell subsets[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(12): 1204-1217. DOI: 10.1038/s43018-020-00143-y.
- [17] SLINGLUFF C L, LEWIS K D, ANDTBACKA R, *et al.* Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of seviprotimut-L polyvalent melanoma vaccine in patients with post-resection melanoma at high risk of recurrence[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003272 [2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599031/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003272.
- [18] KEENAN B P, JAFFEE E M. Whole cell vaccines-past progress and future strategies[J]. *Semin Oncol*, 2012, 39(3): 276-286. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.02.007.
- [19] FRANK M J, KHODADOUST M S, CZERWINSKI D K, *et al.* Autologous tumor cell vaccine induces antitumor T cell immune responses in patients with mantle cell lymphoma: a phase I/II trial [J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217(9): e20191712[2023-06-20]. <https://doi.org/10.1084/jem.20191712>. DOI: 10.1084/jem.20191712.
- [20] BAUER D F, PEREBOEVA L, GILLESPIE G Y, *et al.* Effect of HSV-IL12 loaded tumor cell-based vaccination in a mouse model of high-grade neuroblastoma[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 1-10. DOI: 10.1155/2016/2568125.
- [21] BASAK G, ZAPALA L, WYSOCKI P, *et al.* Interleukin 15 augments antitumor activity of cytokine gene-modified melanoma cell vaccines in a murine model[J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(5): 1173-1179. DOI: 10.3892/or.19.5.1173.
- [22] WYSOCKI P J, KARCZEWSKA-DZIONK A, MACKIEWICZ-WYSOCKA M, *et al.* Human cancer gene therapy with cytokine gene-modified cells[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2004, 4(10): 1595-1607. DOI: 10.1517/14712598.4.10.1595.
- [23] SAKAMOTO C, KOHARA H, INOUE H, *et al.* Therapeutic vaccination based on side population cells transduced by the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene elicits potent antitumor immunity[J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(4): 165-174. DOI: 10.1038/cgt.2016.80.
- [24] KAYAGA J, SOUBERBIELLE B E, SHEIKH N, *et al.* Anti-tumour activity against B16-F10 melanoma with a GM-CSF secreting allogeneic tumour cell vaccine[J]. *Gene Ther*, 1999, 6(8): 1475-1481. DOI: 10.1038/sj.gt.3300961.
- [25] DRANOFF G, JAFFEE E, LAZENBY A, *et al.* Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(8): 3539-3543. DOI: 10.1073/pnas.90.8.3539.
- [26] LIPSON E J, SHARFMAN W H, CHEN S M, *et al.* Safety and immunologic correlates of Melanoma GVAX, a GM-CSF secreting allogeneic melanoma cell vaccine administered in the adjuvant setting[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 214. DOI: 10.1186/s12967-015-0572-3.
- [27] LE D T, PICOZZI V J, KO A H, *et al.* Results from a phase II b, randomized, multicenter study of GVAX pancreas and CRS-207 compared with chemotherapy in adults with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (ECLIPSE study) [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5493-5502. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2992.
- [28] DURAISWAMY J, KALUZA K M, FREEMAN G J, *et al.* Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12): 3591-3603. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4100.
- [29] JAHAN N, TALAT H, CURRY W T. Agonist OX40 immunotherapy improves survival in glioma-bearing mice and is complementary with vaccination with irradiated GM-CSF-expressing tumor cells[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(1): 44-54. DOI: 10.1093/neuonc/nox125.
- [30] MACKIEWICZ J, BURZYKOWSKI T, IZYCKI D, *et al.* Re-induction using whole cell melanoma vaccine genetically modified to melanoma stem cells-like beyond recurrence extends long term survival of high risk resected patients-updated results[J/OL]. *J Immunotherapy Cancer*, 2018, 6: 134[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30486884/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0456-1.
- [31] CZERWINSKA P, RUCINSKI M, WLODARCZYK N, *et al.* Therapeutic melanoma vaccine with cancer stem cell phenotype represses exhaustion and maintains antigen-specific T cell stemness by up-regulating BCL6[J/OL]. *Onc Immunology*, 2020, 9(1): 1710063[2023-06-20]. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2019.1710063>. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1710063.
- [32] CHEN K S, REINSHAGEN C, VAN SCHAIK T A, *et al.* Bifunctional cancer cell-based vaccine concomitantly drives direct tumor killing and antitumor immunity[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(677): eabo4778 [2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36599004/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo4778.
- [33] DE WEGER V A, TURKSMA A W, VOORHAM Q J M, *et al.* Clinical effects of adjuvant active specific immunotherapy differ between patients with microsatellite-stable and microsatellite-unstable colon cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3): 882-889. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1716.
- [34] MARCISCANO A E, ANANDASABAPATHY N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity[J/OL]. *Semin Immunol*, 2021, 52: 101481[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023170/>. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101481.
- [35] 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. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z.



- [36] HARARI A, GRACIOTTI M, BASSANI-STERBERG M, *et al.* Antitumor dendritic cell vaccination in a priming and boosting approach[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9): 635-652. DOI: 10.1038/s41573-020-0074-8.
- [37] KANTOFF P W, HIGANO C S, SHORE N D, *et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411-422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
- [38] FRÖBOM R, BERGLUND E, BERGLUND D, *et al.* Phase I trial evaluating safety and efficacy of intratumorally administered inflammatory allogeneic dendritic cells (ilixadencel) in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(11): 2393-2401. DOI: 10.1007/s00262-020-02625-5.
- [39] LAURELL A, LÖNNEMARK M, BREKKAN E, *et al.* Intratumorally injected pro-inflammatory allogeneic dendritic cells as immune enhancers: a first-in-human study in unfavourable risk patients with metastatic renal cell carcinoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 52[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477104/>. DOI: 10.1186/s40425-017-0255-0.
- [40] 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.
- [41] PENG M, MO Y Z, WANG Y A, *et al.* Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 128. DOI: 10.1186/s12943-019-1055-6.
- [42] LANG F, SCHRÖRS B, LÖWER M, *et al.* Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 261-282[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7612664/>. DOI: 10.1038/s41573-021-00387-y.
- [43] 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. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.053.
- [44] WANG Y H, ZHAO Q F, ZHAO B Y, *et al.* Remodeling tumor-associated neutrophils to enhance dendritic cell-based HCC neoantigen nano-vaccine efficiency[J/OL]. *Adv Sci*, 2022, 9(11): 2105631[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064988/>. DOI: 10.1002/advs.202105631.
- [45] D'ALISE A M, BRASU N, DE INTINIS C, *et al.* Adenoviral-based vaccine promotes neoantigen-specific CD8<sup>+</sup> T cell stemness and tumor rejection[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(657): eab07604[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9844517/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo7604.
- [46] CARRENO B M, MAGRINI V, BECKER-HAPAK M, *et al.* Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells[J/OL]. *Science*, 2015, 348(6236): 803-808[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549796/>. DOI: 10.1126/science.aaa3828.
- [47] HU Z T, 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/OL]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 515-525[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8273876/>. DOI: 10.1038/s41591-020-01206-4.
- [48] KESKIN D B, ANANDAPPA A J, SUN J, *et al.* Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase I b glioblastoma trial[J/OL]. *Nature*, 2019, 565(7738): 234-239[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546179/>. DOI: 10.1038/s41586-018-0792-9.
- [49] OTT P A, HU Z T, KESKIN D B, *et al.* An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J/OL]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217-221[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5577644/>. DOI: 10.1038/nature22991.
- [50] 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. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.08.003.
- [51] XIE W, CHEN B P, WONG J. Evolution of the market for mRNA technology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(10): 735-736. DOI: 10.1038/d41573-021-00147-y.
- [52] MIAO L, ZHANG Y, HUANG L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 41[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632261/>. DOI: 10.1186/s12943-021-01335-5.
- [53] VISHWESHWARIAH Y L, DOKHOLYAN N V. mRNA vaccines for cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1029069[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36591226/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1029069.
- [54] LORENTZEN C L, HAANEN J B, MET Ö, *et al.* Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): e450-e458[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9512276/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00372-2.
- [55] SAHIN U, OEHM P, DERHOVANESSIAN E, *et al.* An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma[J]. *Nature*, 2020, 585(7823): 107-112. DOI: 10.1038/s41586-020-2537-9.
- [56] 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 I trial interim results[J/OL]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1619-1629[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/3919509/>. DOI: 10.1038/s41591-022-01937-6.
- [57] RAMOS DA SILVA J, BITENCOURT RODRIGUES K, FORMOSO PELEGRIN G, *et al.* Single immunizations of self-amplifying or non-replicating mRNA-LNP vaccines control HPV-associated tumors in mice[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(686): eabn3464[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36867683/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn3464.
- [58] PASTON S J, BRENTVILLE V A, SYMONDS P, *et al.* Cancer vaccines, adjuvants, and delivery systems[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 627932[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33859638/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.627932.
- [59] HE Q, GAO H, TAN D J, *et al.* mRNA cancer vaccines: advances, trends and challenges[J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(7): 2969-2989[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8942458/>. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.03.011.
- [60] CHEN J J, CHEN J Z, XU Q B. Current developments and challenges of mRNA vaccines[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2022, 24: 85-109. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-110220-031722.
- [61] MAI Y P, GUO J S, ZHAO Y, *et al.* Intranasal delivery of cationic

- liposome-protamine complex mRNA vaccine elicits effective anti-tumor immunity[J/OL]. *Cell Immunol*, 2020, 354: 104143[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563850/>. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104143.
- [62] WEIDE B, PASCOLO S, SCHEEL B, *et al*. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients[J]. *J Immunother*, 2009, 32(5): 498-507. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181a00068.
- [63] TENCHOV R, BIRD R, CURTZE A E, *et al*. Lipid Nanoparticles—From liposomes to mRNA vaccine delivery, a landscape of research diversity and advancement[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(11): 16982-17015. DOI: 10.1021/acsnano.1c04996.
- [64] NAGHAVIAN R, FAIGLE W, OLDRATI P, *et al*. Microbial peptides activate tumour-infiltrating lymphocytes in glioblastoma[J/OL]. *Nature*, 2023, 617(7962): 807-817[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10208956/>. DOI: 10.1038/s41586-023-06081-w.
- [65] SHANMUGARAJ B, PRIYA L B, MAHALAKSHMI B, *et al*. Bacterial and viral vectors as vaccine delivery vehicles for breast cancer therapy [J/OL]. *Life Sci*, 2020, 250: 117550[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179071/>. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117550.
- [66] REDENTI A, HAHN J, DANINO T. Bacterial couriers as cancer vaccines[J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(1): 3-5. DOI: 10.1038/s41551-021-00839-1.
- [67] PATERSON Y, GUIRNALDA P D, WOOD L M. *Listeria* and *Salmonella* bacterial vectors of tumor-associated antigens for cancer immunotherapy[J]. *Semin Immunol*, 2010, 22(3): 183-189. DOI: 10.1016/j.smim.2010.02.002.
- [68] SAVAGE T M, VINCENT R L, RAE S S, *et al*. Chemokines expressed by engineered bacteria recruit and orchestrate antitumor immunity[J/OL]. *Sci Adv*, 2023, 9(10): eadc9436[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9995032/>. DOI: 10.1126/sciadv.adc9436.
- [69] CHEN Y E, BOUSBAINE D, VEINBACHS A, *et al*. Engineered skin bacteria induce antitumor T cell responses against melanoma[J]. *Science*, 2023, 380(6641): 203-210. DOI: 10.1126/science.abp9563.
- [70] CHEN G, WEI D P, JIA L J, *et al*. Oral delivery of tumor-targeting *Salmonella* exhibits promising therapeutic efficacy and low toxicity [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(12): 2437-2443. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01337.x.
- [71] GALICIA-CARMONA T, ARANGO-BRAVO E, SERRANO-OLVERA J A, *et al*. ADXS11-001 LM-LLO as specific immunotherapy in cervical cancer[J/OL]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(8): 2617-2625[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8475562/>. DOI: 10.1080/21645515.2021.1893036.
- [72] MACIAG P C, RADULOVIC S, ROTHMAN J. The first clinical use of a live-attenuated *Listeria monocytogenes* vaccine: a phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix[J]. *Vaccine*, 2009, 27(30): 3975-3983. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.04.041.
- [73] BULCHA J T, WANG Y, MA H, *et al*. Viral vector platforms within the gene therapy landscape[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 53[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868676/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00487-6.
- [74] CHOI I K, WANG Z, KE Q, *et al*. Mechanism of EBV inducing anti-tumour immunity and its therapeutic use[J/OL]. *Nature*, 2021, 590(7844): 157-162[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7864874/>. DOI: 10.1038/s41586-020-03075-w.
- [75] SHALHOUT S Z, MILLER D M, EMERICK K S, *et al*. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 160-177[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/3894191/>. DOI: 10.1038/s41571-022-00719-w.
- [76] MELCHER A, HARRINGTON K, VILE R. Oncolytic virotherapy as immunotherapy[J/OL]. *Science*, 2021, 374(6573): 1325-1326[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961675/>. DOI: 10.1126/science.abk3436.
- [77] DAGOGO-JACK I, SHAW A T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 81-94. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.166.
- [78] PE'ER D, OGAWA S, ELHANANI O, *et al*. Tumor heterogeneity[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(8): 1015-1017. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.009.
- [79] CHONG C, COUKOS G, BASSANI-STERNBERG M. Identification of tumor antigens with immunopeptidomics[J/OL]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(2): 175-188[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/41269/>. DOI: 10.1038/s41587-021-01038-8.
- [80] HU Z T, 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.
- [81] LUKSZA M, SETHNA Z M, ROJAS L A, *et al*. Neoantigen quality predicts immunoeediting in survivors of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2022, 606(7913): 389-395. DOI: 10.1038/s41586-022-04735-9.
- [82] LYBAERT L, LEFEVER S, FANT B, *et al*. Challenges in neoantigen-directed therapeutics[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(1): 15-40. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.10.013.
- [83] ROUDKO V, GREENBAUM B, BHARDWAJ N. Computational prediction and validation of tumor-associated neoantigens[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 27[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025577/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00027.
- [84] XIA H M, MCMICHAEL J, BECKER-HAPAK M, *et al*. Computational prediction of MHC anchor locations guides neoantigen identification and prioritization[J/OL]. *Sci Immunol*, 2023, 8(82): eabg2200[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37027480/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abg2200.
- [85] SHAH N M, JANG H J, LIANG Y H, *et al*. Pan-cancer analysis identifies tumor-specific antigens derived from transposable elements[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(4): 631-639. DOI: 10.1038/s41588-023-01349-3.
- [86] SCHIJNS V, FERNÁNDEZ-TEJADA A, BARJAKTAROVIĆ Ž, *et al*. Modulation of immune responses using adjuvants to facilitate therapeutic vaccination[J]. *Immunol Rev*, 2020, 296(1): 169-190. DOI: 10.1111/imr.12889.
- [87] PULENDRAN B, ARUNACHALAM P S, O'HAGAN D T. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6): 454-475. DOI: 10.1038/s41573-021-00163-y.
- [88] ZHANG X B, YANG B W, NI Q Q, *et al*. Materials engineering strategies for cancer vaccine adjuvant development[J]. *Chem Soc Rev*, 2023, 52(9): 2886-2910. DOI: 10.1039/D2CS00647B.
- [89] ZHAO X, ZHAO R F, NIE G J. Nanocarriers based on bacterial membrane materials for cancer vaccine delivery[J]. *Nat Protoc*,



- 2022, 17(10): 2240-2274. DOI: 10.1038/s41596-022-00713-7.
- [90] JIANG J P, MEI J, YI S Q, *et al.* Tumor associated macrophage and microbe: the potential targets of tumor vaccine delivery[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 180: 114046[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767863/>. DOI: 10.1016/j.addr.2021.114046.
- [91] ISLAM M A, RICE J, REESOR E, *et al.* Adjuvant-pulsed mRNA vaccine nanoparticle for immunoprophylactic and therapeutic tumor suppression in mice[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 266: 120431[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528902/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120431.
- [92] YONG T Y, WEI Z H, GAN L, *et al.* Extracellular-vesicle-based drug delivery systems for enhanced antitumor therapies through modulating the cancer-immunity cycle[J/OL]. *Adv Mater*, 2022, 34(52): e2201054[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35726204/>. DOI: 10.1002/adma.202201054.
- [93] HERRMANN I K, WOOD M J A, FUHRMANN G. Extracellular vesicles as a next-generation drug delivery platform[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(7): 748-759. DOI: 10.1038/s41565-021-00931-2.
- [94] JI D Z, ZHANG Y J, SUN J Q, *et al.* An engineered influenza virus to deliver antigens for lung cancer vaccination[J/OL]. *Nat Biotechnol*, 2023, Online ahead of print[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5575801/>. DOI: 10.1038/s41587-023-01796-7.
- [95] CHEN L, QIN H, ZHAO R F, *et al.* Bacterial cytoplasmic membranes synergistically enhance the antitumor activity of autologous cancer vaccines[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(601): eabc2816[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233949/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc2816.
- [96] BO Y, WANG H. Biomaterial-based *in situ* cancer vaccines[J/OL]. *Adv Mater*, 2023, Online ahead of print[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36649567/>. DOI: 10.1002/adma.202210452.
- [97] GUO Y X, WANG S Z, ZHANG X P, *et al.* *In situ* generation of micrometer-sized tumor cell-derived vesicles as autologous cancer vaccines for boosting systemic immune responses[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6534[2023-06-20]. <https://www.nature.com/articles/s41467-022-33831-7>. DOI: 10.1038/s41467-022-33831-7.
- [98] ZHANG Y, SRIRAMANENI R N, CLARK P A, *et al.* Multifunctional nanoparticle potentiates the *in situ* vaccination effect of radiation therapy and enhances response to immune checkpoint blockade[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13: 4948[2023-06-20]. <https://www.nature.com/articles/s41467-022-32645-x>. DOI: 10.1038/s41467-022-32645-x.
- [99] VISWANATH D I, LIU H C, HUSTON D P, *et al.* Emerging biomaterial-based strategies for personalized therapeutic *in situ* cancer vaccines[J/OL]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121297[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902729/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121297.
- [100] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330. DOI: 10.1038/nature21349.
- [101] KRAEHEBUEHL L, WENG C H, EGHBALI S, *et al.* Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1): 37-50. DOI: 10.1038/s41571-021-00552-7.
- [102] BEJARANO L, JORDÃO M J C, JOYCE J A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 933-959. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1808.
- [103] PITT J M, VÉTIZOU M, DAILLÈRE R, *et al.* Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and-extrinsic factors[J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1255-1269. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.06.001.
- [104] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, *et al.* Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
- [105] XIANG X N, WANG J G, LU D, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 75[2023-06-20]. <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00484-9>. DOI: 10.1038/s41392-021-00484-9.
- [106] DEES S, GANESAN R, SINGH S, *et al.* Regulatory T cell targeting in cancer: emerging strategies in immunotherapy[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(2): 280-291. DOI: 10.1002/eji.202048992.
- [107] MAO X Q, XU J, WANG W, *et al.* Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 131. DOI: 10.1186/s12943-021-01428-1.
- [108] LI K, SHI H H, ZHANG B X, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer [J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 362[2023-06-20]. <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00670-9>. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9.
- [109] ZHOU S B, GRAVEKAMP C, BERMEDES D, *et al.* Tumour-targeting bacteria engineered to fight cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 727-743. DOI: 10.1038/s41568-018-0070-z.
- [110] BERNSTEIN V, ELLARD S L, DENT S F, *et al.* A randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without pelareorep in patients with metastatic breast cancer: final analysis of Canadian Cancer Trials Group IND.213[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(2): 485-493. DOI: 10.1007/s10549-017-4538-4.
- [111] MAHALINGAM D, WILKINSON G A, ENG K H, *et al.* Pembrolizumab in combination with the oncolytic virus pelareorep and chemotherapy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase I b study[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1): 71-81[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942612/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2078.
- [112] DING L, GAO Q Q, XU Z B, *et al.* An inter-supplementary biohybrid system based on natural killer cells for the combinational immunotherapy and virotherapy of cancer[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(2): e2103470[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8805568/>. DOI: 10.1002/adv.202103470.
- [113] YAP T A, PARKES E E, PENG W Y, *et al.* Development of immunotherapy combination strategies in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(6): 1368-1397. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1209.

[收稿日期] 2023-06-25

[修回日期] 2023-07-04

[本文编辑] 党瑞山, 沈志超