

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.001

· 专家论坛 ·

以肿瘤新抗原为核心的肿瘤免疫疗法：从分子机制到人工智能辅助抗原鉴定和TCR识别

吴柯廷^{1,2}, 赵海潮^{1,2,3} (1. 复旦大学上海医学院, 上海 200032; 2. 复旦大学肝癌研究所, 上海 200032; 3. 复旦大学附属中山医院 肝胆肿瘤内科, 上海 200032)



赵海潮 医学博士(外科学), 现任复旦大学附属中山医院肝胆肿瘤内科医师。主要从事肝胆肿瘤的介入治疗与免疫治疗研究, 研究方向聚焦于肿瘤新抗原的筛选、鉴定及其临床转化。以第一作者(含共同第一作者)发表SCI论文8篇(中科院二区及以上3篇), 中国科技论文统计源期刊(核心库)论文3篇; 以第一发明人授权国家发明专利7项。主持或入选多项人才与科研项目, 包括: 博士后创新人才支持计划(No. BX20230085)、国家自然科学基金青年项目(C类)、上海市“超级博士后”激励计划(2023年度, No. 2023738)、中国博士后科学基金第73批面上资助(No. 2023M730673)、上海市抗癌协会“雏鹰”计划(No. SACA-CY23A03)。现任中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会委员。

[摘要] 肿瘤新抗原是肿瘤细胞特有的异常肽段, 可被免疫系统识别, 是精准肿瘤免疫治疗的研究热点。本文概述肿瘤新抗原的多元分子起源, 分析MHC I/II类分子的抗原加工与提呈机制, 并探讨交叉提呈在免疫识别中的关键作用; 分析T细胞受体(TCR)复合体的结构与信号转导特征, 强调免疫原性评估的重要性, 阐述高通量组学及人工智能/深度学习在新抗原发现与MHC-肽、TCR-肽-MHC相互作用预测中的进展。同时, 介绍基于新抗原的治疗性疫苗和过继细胞疗法在实体瘤中的应用前景与挑战, 讨论新抗原预测局限性、肿瘤免疫逃逸及伦理问题, 并展望单细胞空间转录组等技术对免疫治疗设计、TCR分子设计及全球新抗原库构建的意义。

[关键词] 肿瘤新抗原; 抗原提呈; T细胞抗原受体; 人工智能

[中图分类号] R392.11; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 10-0993-17

Tumor immunotherapy centered on tumor neoantigens: from molecular mechanisms to AI-assisted antigen identification and TCR recognition

WU Keting^{1,2}, ZHAO Haichao^{1,2,3} (1. Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Liver Cancer Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Hepatobiliary Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] Tumor neoantigens are aberrant peptides unique to tumor cells, which can be recognized by the immune system and have become a research hotspot in precision tumor immunotherapy. This article provides an overview of the diverse molecular origins of tumor neoantigens, analyzes the antigen processing and presentation mechanisms of MHC class I/II molecules, and explores the critical role of cross-presentation in immune recognition. It also analyzes the structural and signal transduction characteristics of the T cell receptor (TCR) complex, emphasizes the importance of immunogenicity evaluation, and elaborates on the progress of high-throughput omics and artificial intelligence/deep learning in neoantigen discovery and the prediction of MHC-peptide and TCR-peptide-MHC interactions. Additionally, it introduces the application prospects and challenges of neoantigen-based therapeutic vaccines and adoptive cell therapy in solid tumors, discusses the limitations of neoantigen prediction, tumor immune escape, and ethical issues, and looks forward to the significance of technologies such as single-cell spatial transcriptomics for immunotherapy design, TCR molecular design, and the construction of a global neoantigen repository.

[Key words] tumor neoantigen; antigen presentation; T cell antigen receptor; artificial intelligence

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(10): 993-1009. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.001]

[基金项目] 中国博士后科学基金(No. 2023M730673); 国家自然科学基金重点项目(No.82130077); 国家科技重大专项(No. 2023ZD0502000)

[作者简介] 吴柯廷(2002—), 男, 本科, 主要从事肿瘤新抗原和免疫互作研究

[通信作者] 赵海潮(扫码获取作者通信方式)



癌症治疗正经历范式变革,免疫疗法[如免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)、过继细胞疗法]虽在多种恶性肿瘤中展现显著疗效,但仍存在患者获益有限、原发或继发性耐药等问题。解析抗肿瘤免疫核心机制、识别关键驱动要素,是提升免疫治疗普适性与疗效的关键。肿瘤新抗原(neoantigen)作为肿瘤细胞特有的异常肽段,源于体细胞突变、基因组重排、转录组异常或病毒感染等,因与正常蛋白序列存在根本差异,可规避中枢免疫耐受,引发强效特异性T细胞应答,成为个体化疫苗与T细胞疗法的理想靶标,实现精准靶向肿瘤。本文聚焦以新抗原为核心的肿瘤免疫疗法,剖析其分子起源、抗原加工提呈机制及T细胞受体(T cell receptor, TCR)识别基础,评述多组学、人工智能及免疫肽组学等前沿技术在新抗原发现与验证中的应用,阐述基于新抗原的疫苗与过继细胞疗法的进展、挑战及伦理考量,并结合新兴组学技术和TCR分子设计展望免疫治疗设计与全球新抗原库构建,为新抗原介导的肿瘤免疫治疗提供理论与实践指导。

1 新抗原的分子起源和免疫学特征

1.1 肿瘤新抗原的多元分子起源

肿瘤新抗原主要源于基因组突变、转录组变异、蛋白质翻译后修饰(post-translational modification, PTM)及病毒开放阅读框(open reading frame, ORF)^[1](图1)。

1.1.1 基因组突变:主要新抗原来源

基因组突变主要包括单核苷酸突变(single-nucleotide variant, SNV)、基因组结构变异(structural variation, SV)、碱基对的插入缺失(insertion deletion, INDEL)和基因融合^[2]。SNV是基因组突变中最常见的新抗原来源^[3],具有高度瘤间、个体及时间异质性。癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库显示,20余种癌症的93万余种新抗原中,仅5%患者共享PIK3CA、BRAF等基因相关的24种新抗原^[4]。线粒体DNA(mtDNA)的SNV因突变率为核基因组的10倍^[5],其衍生肽可引发免疫应答,成为重要补充来源。

INDEL常导致移码突变,相较SNV能产生更多类型新抗原,与主要组织相容性复合体(MHC) I类分子亲和力更高、免疫原性更强^[1],约21%的细胞毒性T细胞(CTL)识别表位源自此类突变^[6]。基因融合由染色体缺失、易位、重排等导致^[7],如慢性髓性白血病的BCR-ABL^[8]、平滑肌肉瘤的SYT-SSX1等融合蛋白^[9],是常被低估的新抗原产生途径,免疫原性较强,可诱导强烈的CTL反应^[10]。SV涉及 ≥ 50 个碱基的插入、易位、

扩增等变异^[11],常驱动肿瘤恶性转化^[12]。其衍生新抗原可通过MHC分子提呈,并在外周循环中诱导抗原特异性T细胞克隆增殖^[13]。

1.1.2 转录组异常:低突变肿瘤的“隐藏抗原库”

可变剪接异常(由顺式/反式调节异常或剪接体突变引发)^[14]、多聚腺苷酸化(alternative polyadenylation, APA)失常、RNA编辑、非翻译区突变^[15]及非经典ORF(non-canonical Open Reading Frame, ncORF)的翻译^[16]等,是低突变肿瘤新抗原的重要来源。例如,非翻译区突变可通过影响mRNA稳定性导致异常蛋白表达,质谱证实其可产生大量肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigen, TSA)^[17]。RNA编辑,如A-to-I编辑可产生肿瘤特异性肽变体,而APA异常通过改变ORF的开启间接影响新抗原产生^[18]。核糖体谱系测序技术揭示存在翻译能力并能产生进入MHC提呈通路抗原的ncORF,而CrypticProteinDB整合全癌种数据证实其为肿瘤可提呈抗原的重要来源^[19]。免疫肽组学引导的候选库并联T细胞反应筛选^[20]证实部分新抗原肽段确能与MHC分子形成复合体并成功激活T细胞^[21]。

1.1.3 蛋白质层面异常:非突变型新抗原的产生

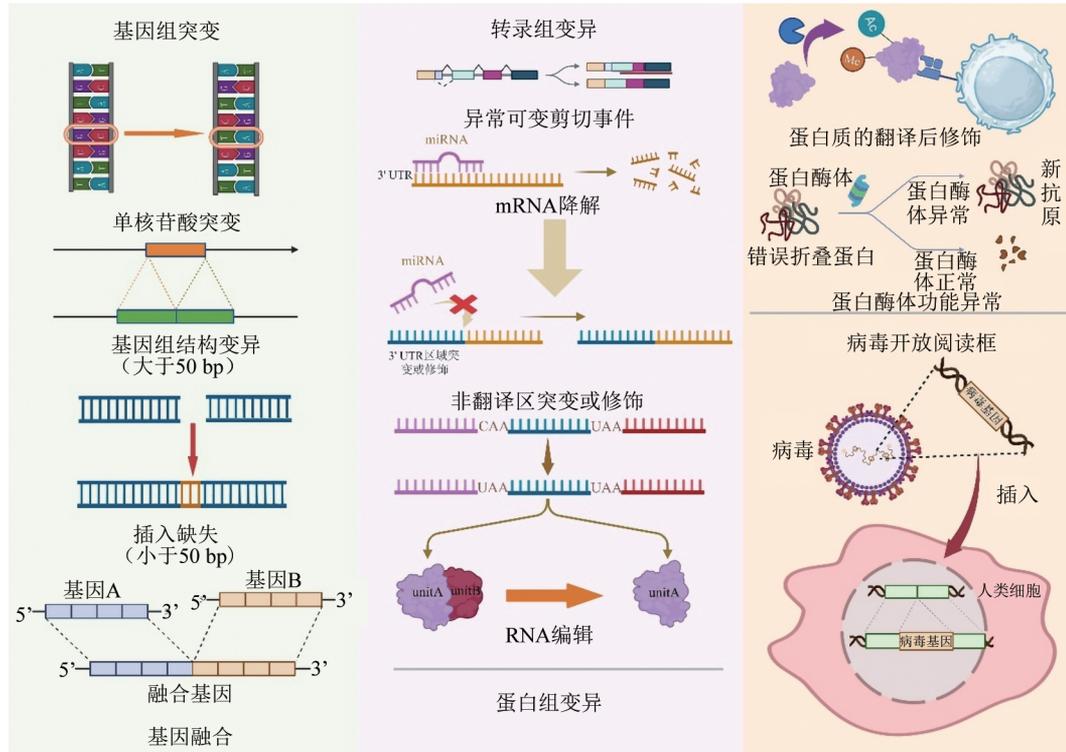
蛋白质PTM、蛋白酶体和抗原加工相关转运蛋白功能异常也是肿瘤新抗原的重要来源^[22]。PTM的例子有异常磷酸化可改变抗原表位的免疫原性^[23],除异常磷酸化外,同源瓜氨酸化/瓜氨酸化和糖基化同样能够在体内产生可提呈、具免疫原性的非突变新抗原,基于瓜氨酸化肽段设计的疫苗在三阴性乳腺癌模型中展现免疫原性^[24],患者脑膜肿瘤组织的质谱鉴定也显示MHC II提呈谱富含N-糖基化免疫肽,提示异常糖基化是体内PTM新抗原的重要来源^[25]。此外,药物诱导抗原表位,如KRAS G12C共价抑制剂处理使sotorasib修饰肽可通过MHC I途径提呈激发T细胞反应^[26]并在动物模型中获得优于单药的抗肿瘤效应^[27]。蛋白酶体加工或TAP复合物损伤产生非突变抗原表位,特别是T细胞表位相关肽加工受损(T-cell epitope-associated peptide processing impairment, TEIPP)抗原^[28],对于HLA-I或TAP缺陷的肿瘤,尽管TEIPP抗原为肿瘤的“管家蛋白”,但由于正常细胞不提呈这些肽段^[29],会导致TEIPP抗原特异性T细胞在胸腺中未被负向选择,因此TEIPP抗原保留免疫原性,能激活TEIPP特异性CTL^[30]。而一项关于IV期ICI难治非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中的I/II期临床研究证实TEIPP疫苗的免疫原性和安全性^[31]。

1.1.4 病毒来源:高特异性治疗靶点

病毒ORF编码新抗原被认为是病毒诱导肿瘤新抗原^[32],病毒感染会导致多种实体瘤(如HPV相关的

宫颈癌^[33]、EBV相关的鼻咽癌和淋巴瘤^[34]、MCPyV相关的默克尔细胞癌^[35], 病毒基因整合并持续表达驱动肿瘤发生。由于这些病毒蛋白与宿主正常蛋白差异显著且能引发高亲和力TCR反应, 因此病毒来源的肿瘤新抗原也是新抗原免疫疗法的理想靶点^[36], 而非经典人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,

HLA)(如HLA-E)可能拓展病毒表位的治疗窗口^[37]。HPV、EBV、MCPyV等病毒来源新抗原兼具特异性强、表达持续、提呈可证、临床可操作四大特点, 已经步入真正的临床转化阶段^[38], 如围绕E6/E7蛋白的TCR-T临床试验^[39]、针对EBV病毒特异性T细胞的全球多中心III期实体瘤临床试验等, 具有较高的应用前景^[40]。



miRNA: microRNA(微小RNA); UTR: untranslated region(非翻译区)。

图1 肿瘤新抗原的主要来源途径

1.2 肿瘤抗原的加工和提呈机制

肿瘤抗原分为TSA和肿瘤相关抗原(TAA)^[41], 其激活T细胞的核心在于抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)的加工与提呈, 而MHC分子是这一过程的关键载体, MHC I类分子表达在所有有核细胞表面, 而MHC II类分子主要表达在包括树突状细胞(DC)、巨噬细胞和B细胞^[42]在内的APC细胞表面。

1.2.1 经典MHC提呈途径: 内源性 vs 外源性抗原的分流

MHC I类途径为内源性抗原, 由蛋白酶体加工, 经抗原加工转运复合物(TAP)转运至内质网, 进一步修剪为8~11肽, 最后与MHC I类分子形成复合物, 提呈于肿瘤细胞表面, 被CTL识别的过程^[43]。MHC II类途径为外源性抗原被APC内吞后, 经吞噬体降解, 与HLA-DM介导后恒定链(CLIP)脱落的MHC II类分子形成复合物, 最终提呈于APC表面, 激活Th细胞的过程^[44]。抗原提呈机制任何一环节量或质的异常都会改变肿瘤免疫肽谱^[45]、影响ICI的疗效与耐药谱^[46], 且相当比例为可逆的非结构性抑制, 提示存在药理学“修复”窗口^[47]。TEAD抑制^[48]、NLRC5回补^[49]等措施

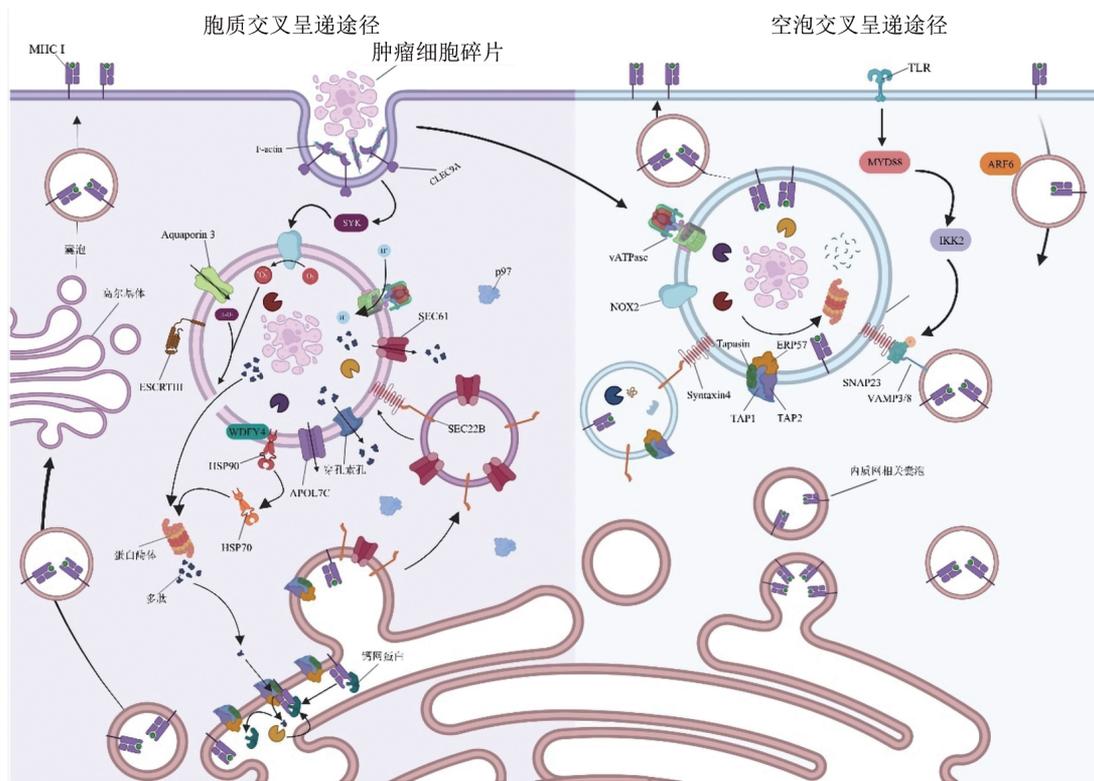
均在模型中被证实恢复MHC I抗原提呈, 并提高T细胞杀伤和ICI疗法敏感性。

1.2.2 交叉提呈(cross-presentation): 肿瘤免疫应答的“救赎机制”

当肿瘤细胞MHC I类抗原提呈功能缺陷时, 交叉提呈成为激活CTL的关键机制(图2)。经典I型DC(cDC1, 主要为CD8 α^+ 、CD103 $^+$ 、CD141 $^+$ 亚群)是交叉提呈的核心^[50], 主要通过两条途径实现: 一是p97/VCP、HSP90介导抗原内质网逃逸的细胞质途径; 二是TLR-MYD88信号激活SNAP23磷酸化的囊泡途径^[51]。此外, 肝细胞癌中癌周巨噬细胞可通过交叉提呈促进CD103 $^+$ CTL癌周滞留, 导致不良预后及免疫抵抗^[52]。这些结果强调了交叉提呈的方向性与微环境依赖性, 既能促发抗肿瘤反应, 也可能在特定生态位下走向免疫失调。在DC中激活STING可促进交叉提呈与CD8 $^+$ T细胞引发^[53], 也有研究采用时序/强度可编程的纳米递送与联合方案, 显著放大DC交叉提呈与抗肿瘤效应, 并与ICI协同^[54]。需要注意的是, 某些情境下会发生APC细胞直接获取并展示来自供体细胞“现

成pMHC复合物”的现象,被称为换装提呈^[55],与上述“APC自行加工”的交叉提呈机制互补。此外,还存在

非经典抗原提呈途径,HLA-E、CD1等MHC样分子可提呈脂质等非肽类抗原,激活先天免疫^[56]。



TLR:toll-like receptor(toll样受体);MYD88:myeloid differentiation primary response gene 88(髓样分化初级反应基因88);ARF6:ADP-ribosylation factor 6(ADP核糖基化因子6);IKK2:IκB kinase 2(IκB激酶2);TAP:transporter associated with antigen processing(抗原加工相关转运体);ERp57:endoplasmic reticulum protein 57(内质网蛋白57)。

图2 cDC1内吞外源性抗原的细胞质交叉提呈途径和囊泡交叉提呈途径

1.3 肿瘤新抗原的免疫特征:免疫原性、TCR识别能力与肿瘤免疫逃逸

肿瘤新抗原的免疫原性影响相关CTL的TCR的识别和激活的强弱,也在一定程度上预示着肿瘤免疫逃逸的可能和有关预后。新抗原免疫原性评估的核心在于MHC提呈和TCR有效识别^[57]。

CD3/TCR复合物是T细胞抗原识别与信号转导的核心,由负责抗原识别的TCRαβ异二聚体和参与信号传递的CD3分子构成^[58]。其识别MHC提呈的抗原肽后,CD3链的ITAM基序被Lck激酶磷酸化,启动静息T细胞的下游信号激活^[59]。该复合物还通过胸腺中的阳性/阴性选择塑造T细胞库^[60],并驱动成熟T细胞分化为特异效应或记忆细胞^[61],决定新抗原的识别效率^[62]。然而,肿瘤微环境(TME)中的活性氧、过氧化亚硝酸盐等可抑制TCR复合体识别功能^[63];而MHC I提呈途径(如TAP转运、pMHC组装)的任一环节缺陷,均会导致TCR识别失败,促成肿瘤免疫逃逸^[64]。

精准评估相关抗原免疫原性是基于肿瘤新抗原免疫疗法临床转化的前提^[65]。尽管NetCTLpan等计

算工具可预测MHC结合能力,但假阳性率较高,需结合T细胞功能实验[如MHC四聚体、酶联免疫斑点试验(ELISPOT)、T细胞库测序]验证,通过“计算预测+湿实验验证”的联合策略^[66],才能准确筛选出具有临床价值的新抗原,为个体化免疫治疗提供可靠靶点。

1.4 肿瘤新抗原与TMB、MSI和HLA等免疫标志物的相关性

肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB),即体细胞非同义突变总和,具有显著的癌种及瘤内异质性^[67],其水平一定程度上反映新抗原生成潜力;因错配修复缺陷导致的微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)^[68]与TMB部分重叠,83%高MSI肿瘤伴随高TMB,是TMB的重要来源^[69]。

TMB和MSI均可作为ICI疗效的预测标志物^[70]。理论上高TMB可增加新抗原提呈及CTL激活概率,如NSCLC中高TMB患者ICI客观缓解率较对照组高24%^[71];结肠癌等伴高MSI的肿瘤也常对ICI响应更佳^[72]。但TMB预测存在局限,其包含的大量“乘客

突变”不改变免疫原性,无法真实反映肿瘤新抗原负荷(tumor neoantigen burden, TNB)^[73];而低TMB肿瘤可通过异常可变剪接维持高TNB^[74-75]。此外,人类HLA基因(超24 000种等位基因)的高度多态性决定了新抗原提呈的个体特异性^[76]。因此,通过算法量化突变肽与HLA的结合亲和力,构建个体化TNB,能更精准预测免疫治疗疗效^[77]。

2 新抗原发现和验证技术

2.1 基于全基因组和转录组发现新抗原

高通量测序(NGS)是新抗原发现的核心技术,通过全基因组测序(WGS)、全外显子测序(WES)及转录组测序(RNA-seq)精准捕捉肿瘤遗传变异。WES聚焦蛋白质编码区,通过对比肿瘤与正常组织数据,高效识别导致突变蛋白的体细胞变异,是新抗原鉴定的基础工具^[78]。基于WGS和WES数据,可通过特定工具检测不同变异类型。Mutect2、Strelka2能灵敏识别SNV^[79], Strelka、Pindel等对插入缺失(INDEL)敏感^[80], INTEGRATE^[7]、STAR-fusion^[81]则有效识别基因融合。多组学联合分析显著提升肿瘤新抗原识别覆盖度:基因组与转录组数据整合可全面捕捉新抗原,如纳米孔(Nanopore)测序提供全长转录本以精准识别抗原序列, SplAdder等工具基于RNA-seq数据分析异常可变剪接事件^[82]。对低突变率肿瘤, RNA-seq还能验证基因组突变的转录表达,揭示拷贝数变异、转座因子及潜在新抗原信息^[83]。这种联合分析低成本且高效,大幅缩小后续验证范围,为新抗原筛选奠定基础。

2.2 计算机算法和深度学习模型预测肿瘤新抗原

基因组和转录组筛选出预备抗原后,需通过计算机模拟预测其与MHC的亲合性,以进一步缩小候选范围^[84],其中MHC-肽结合亲和力预测是核心环节。成熟工具中, NetMHC^[85]、NetMHCpan^[86]基于人工神经网络和大规模实验数据,可输出亲和力评分及结合可能性,精准预测多种MHC分型的表位肽亲和力; Netchop^[87]、NetCTL^[88]等则整合蛋白酶体加工等抗原提呈背景信息,评估提呈效率,同时抗原-MHC复合物稳定性也被纳入免疫原性判定指标^[89]。随着人工智能发展,多模态工具逐渐占据主导地位: Neopepsee^[90]结合提呈特征与氨基酸属性构建深度学习模型; ASNEO^[91]基于RNA-seq预测可变剪接抗原的免疫原性; TruNeo^[92]纳入肿瘤异质性及HLA杂合性缺失等因素优化评分; NeoFox^[93]通过对比正常抗原与新抗原的多维度特征筛选候选。针对TCR端, TCRdist通过序列相似性预测MHC限制性^[94]; pMTnet借助LSTM网络实现TCR与抗原-MHC复合体的配对预

测^[95]; deepAntigen则基于图卷积网络将相互作用预测精度提升至原子水平,且经ELISPOT实验验证效果优异^[96]。

2.3 新抗原免疫肽组学和生化功能实验验证

在基因组、转录组筛选及计算机模拟预测基础上,需通过免疫肽组学与功能实验进一步验证候选新抗原。免疫肽组学以质谱(MS)为核心技术^[108],直接鉴定细胞表面MHC提呈的肽段,是新抗原验证的强证据。其不仅覆盖传统抗原,还能捕捉非同义突变肽^[109]、PTM肽、蛋白酶体剪接肽等广泛来源的新抗原;结合RNA-Seq、Ribo-Seq等多组学数据^[110],可扩大MHC提呈肽的检测范围,并揭示肽段长度、蛋白酶体切割、亚细胞定位等对提呈的影响。同时,高质量免疫肽组数据为预测模型提供训练素材,而模型进步又能减少实验冗余,形成协同优化。功能实验是验证的金标准,核心在于确认候选抗原能否激活T细胞:经典方法包括流式细胞术检测T细胞增殖、ELISPOT检测IFN- γ ^[111]等细胞因子释放,以判断T细胞活化状态; T-scan平台则通过靶细胞与T细胞的相互作用筛选反应性抗原,更贴近真实的识别过程^[112]。

表1总结了部分新抗原预测工具或数据库。

3 肿瘤免疫监视和逃逸中的新抗原

3.1 新抗原正向作用:诱导CD8⁺/CD4⁺T细胞反应,实现肿瘤有效控制

肿瘤新抗原通过诱导CD8⁺/CD4⁺T细胞反应,在肿瘤自然病程调控中发挥关键正向作用。针对泛癌scRNA/TCR-seq的研究指出CD8⁺扩增克隆中存在跨癌种的应答特征,应答者中持续存在从头开始活化并不断增强的克隆(克隆复苏),不应答者则多为外周招募但功能未充分激活的共享克隆(克隆替代)^[113],肿瘤新抗原的正向作用在于刺激T细胞的克隆复苏。治疗初期患者体内可检测到自发的新抗原特异性T细胞群,这些细胞能直接参与抗肿瘤过程,包括阻遏肿瘤生长、抑制转移扩散及预防术后复发,为患者带来生存获益^[114]。其作用机制主要分为两类:(1)强抗原性新抗原:在肿瘤细胞中高表达,与MHC分子亲和力高且稳定性强^[115],可快速刺激抗原特异性CTL扩增并浸润肿瘤,增强微环境的抗肿瘤活性^[116]。(2)预防性抗原:依赖记忆T细胞的交叉识别机制,即肠道菌群、病原体等存在与肿瘤交叉或相似的抗原表位,可诱导异源免疫并形成记忆T细胞^[117]。这类T细胞激活阈值约为普通CTL的1/50^[118],即使面对低MHC亲和、低表达的抗原也能被激活,在肿瘤免疫中发挥重要作用^[119]。

表1 部分新抗原预测工具或数据库简介整理

新抗原预测数据库或相关工具	简介
NeoPredPipe	基于机器学习,输入RNA-Seq、体细胞突变数据及HLA分型,预测潜在新抗原,输出突变肽序列及免疫原性评分 ^[97] 。
Neopepsec	处理单/多区域变异数据,可注释变异、预测新抗原及TCR识别潜力;输入体细胞突变文件及HLA分型,输出新抗原肽、免疫原性评分,报告新抗原负荷及肿瘤异质性 ^[90] 。
pTuneos	基于NGS数据识别并排序新抗原,预测SNV衍生表位的免疫原性及T细胞识别,输出突变肽及免疫原性评分 ^[98] 。
HLA3D	可预测抗原肽突变及序列,输入HLA分型与肽序列,输出HLA结构、亲和力评分,支持结构比对与对接 ^[99] 。
INeo-Epp	基于氨基酸特征和随机森林,输入短肽序列及HLA分型,输出免疫原性、亲和力评分,预测T细胞HLA I类免疫原性 ^[100] 。
TESLA	新抗原预测效果评判工具,基于提呈及识别特征,助力理解免疫原性并优化预测 ^[101] 。
DeepImmuno	结合传统机器学习与深度学习,输入肽序列及HLA分型,输出免疫原性评分,可从序列推导肽免疫原性潜力,提升大规模新表位检测效率 ^[102] 。
DeepHLApan	基于RNN,输入注释HLA肽段文件,输出结合及免疫原性评分,可识别新抗原,对CD8 ⁺ T细胞表位识别优势不显著 ^[103] 。
ProGeo-Neo	基于多组学数据,整合亲和力、表达量等特征判断新抗原,特色为预测HLA II类限制新抗原 ^[104] 。
pVACTools	识别SNV、INDEL、基因融合衍生新肽段,预测MHC I/II类结合,输出肽-MHC亲和力评分 ^[105] 。
ASNEO	基于RNA-Seq及HLA分型,预测可变剪切来源新抗原肽,输出免疫原性评分,可识别不同剪切模式的癌症新肽 ^[91] 。
deepAntigen	基于多组学数据,挖掘突变并将抗原、HLA、TCR序列转化为原子图,利用GCN及交叉注意力机制,高精度预测抗原-HLA结合及抗原-TCR相互作用 ^[96] 。
NeoPred	以结构建模为核心,先精准构建pHLA I复合物,再融合突变/野生型在表面、空间与原子基团的差异特征,输出“外源性/异质性”分数用于免疫原性预测,适合与提呈模型做级联与交叉筛选 ^[106] 。
CapHLA	以卷积+注意力框架同时预测HLA I/II的结合亲和(BA)与提呈概率(PB),并在EL+BA联合数据上训练。这类模型天然与洗脱配体(EL)实证保持一致,有利于把“看到/没看到”的质谱证据纳入损失函数进行偏差校正 ^[107] 。

3.2 新抗原负向作用:克隆选择与抗原丢失、MHC突变逃逸

新抗原的负向作用主要体现为肿瘤通过克隆选择、抗原丢失及免疫微环境调控实现免疫逃逸,形成免疫系统与肿瘤间的动态博弈。克隆选择与抗原丢失是核心机制:免疫系统持续筛选肿瘤细胞,高免疫原性新抗原的肿瘤细胞易被清除,而带有低免疫原性的“抑制性抗原”肿瘤细胞得以存活。这类肿瘤引发的免疫反应不充分,导致T细胞在TME中逐渐耗竭,削弱抗肿瘤效应^[120]。TME进一步加剧逃逸:TME中的IL-10、TGF- β ^[121]等抑制因子直接或间接干扰MHC I的表达与功能;MHC自身突变也会破坏新抗原提呈,降低ICI响应^[122]。针对接受PD-1抑制剂(nivolumab)治疗的NSCLC患者的研究为免疫编辑驱动的肿瘤克隆负向选择提供了直接证据。研究^[123]发现,队列中携带免疫原性更强新抗原的克隆用药后癌细胞分数显著下降,且早期突变和新

抗原丢失与临床获益相关。此外,Treg、MDSC等免疫抑制细胞浸润,叠加肿瘤细胞高表达PD-L1、CTLA-4等检查点配体,共同抑制T细胞增殖与效应功能,促成肿瘤免疫逃逸^[124]。

3.3 新抗原动态变化:免疫选择压力下新抗原谱演化与免疫微环境的塑造

肿瘤新抗原并非静态靶点,其谱系在免疫选择压力下持续演化,形成“新抗原产生”与“肿瘤免疫逃逸”的动态拮抗关系,这一过程受“癌症免疫循环”^[125]与免疫编辑理论调控。免疫编辑理论将肿瘤-免疫相互作用分为三个阶段^[126]:清除阶段,免疫系统优先清除高免疫原性新抗原的肿瘤亚克隆;平衡阶段,低免疫原性克隆得以留存并扩增^[127];逃逸阶段,肿瘤通过多种机制避免免疫攻击。具体而言,新抗原基因的染色体缺失、HLA单倍型杂合性丢失或启动子超甲基化^[128],可导致新抗原永久性丢失或表达受阻^[129]。

TME进一步驱动这一动态过程:MDSC、Treg等免疫抑制细胞诱导T细胞耗竭;异常血管与致密基质形成物理屏障限制免疫浸润;代谢重编程(如葡萄糖消耗、缺氧、酸性环境)则直接抑制免疫功能,共同加剧肿瘤逃逸。这种拮抗关系的核心在于:基因组不稳定性持续产生新突变供免疫识别,而免疫选择压力迫使肿瘤演化出逃逸机制^[130];ICI可重新激活T细胞功能,打破原有平衡,加剧对免疫原性克隆的选择压力,最终导致新抗原谱系重塑^[131]。然而,也有研究^[132-134]指出,抗原谱改变与CD8⁺T细胞轴失效,只是免疫选择压力塑造的其中一面。在抑制性免疫微环境形成的过程中 $\gamma\delta$ T细胞会起到“补位”作用,成为免疫治疗的关键效应群。

4 基于新抗原的诊断预后标志、免疫治疗策略

4.1 作为诊断和预后生物标志物的新抗原

新抗原凭借高肿瘤特异性和免疫原性,成为精准肿瘤学中重要的诊断、预后及治疗指导标志物。在早筛领域,液体活检通过检测循环肿瘤DNA(ctDNA),识别肿瘤特异性体细胞突变以推断潜在新抗原,实现癌症的非侵入性早期诊断^[135]。在肿瘤分型中,克隆与亚克隆新抗原的比例可表征肿瘤免疫原性与异质性:克隆新抗原存在于所有癌细胞,与免疫治疗反应正相关;亚克隆新抗原仅见于部分亚群。新抗原特征还可结合特定基因组改变(如APC、KMT2D突变)优化分型,指导个体化治疗^[136]。在治疗结局预测方面,需结合多因素:TMB与ICI疗效相关,但因包含非免疫原性突变而有局限^[77];TNB直接量化有效新抗原数量,在低突变肿瘤预测中更精准。HLA基因型显著影响提呈效率,如HLA-B44、HLA-DRB4^[137]超型预示更好预后,而HLA-A03、HLA-B62超型及HLA I杂合性缺失与不良结局相关^[138]。有研究^[139]通过整合新抗原负荷、细胞溶解评分及HLA I等指标构建评分模型(如多发性骨髓瘤的新抗原免疫反应评分),大幅提升预测准确性。

4.2 新抗原疫苗与基于新抗原的细胞疗法

基于新抗原的治疗策略主要包括治疗性疫苗和过继细胞疗法,两者均以肿瘤特异性新抗原为核心靶标,展现出精准抗肿瘤潜力。

4.2.1 新抗原治疗性疫苗

分三种主流技术,包括肽疫苗:以高特异性和安全性为特点,通过佐剂优化及纳米颗粒递送增强免疫原性,延长抗原特异性T细胞存续时间^[140];核酸疫苗:具备个性化、低成本优势,可同时递送多种新抗原,在黑色素瘤、三阴性乳腺癌中已显示积极疗效^[141];DC疫苗:利用DC的天然抗原提呈能力,体外加

载新抗原后回输,可扩大抗肿瘤免疫的抗原覆盖范围及T细胞克隆多样性^[142]。

4.2.2 基于新抗原的过继细胞疗法

肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)过继转移:从肿瘤中分离TIL并体外扩增,经淋巴细胞清除预处理后回输,可诱导肿瘤消退。其中,新抗原特异性TIL因TCR亲和力更高,疗效优于未筛选TIL,已在晚期乳腺癌、黑色素瘤等多种上皮癌(包括低突变负荷患者)中证实显著活性^[143]。

基因工程免疫细胞疗法。TCR-T细胞:通过编辑患者新抗原特异性TCR,重定向T细胞识别HLA提呈的新抗原,可靶向细胞内或表面抗原,针对融合基因(如CBFB-MYH11)、KRAS突变等公共新抗原的研究已显示临床前及早期临床安全性与活性。CAR-T/CAR-NK细胞:CAR-T不依赖HLA,可直接结合细胞表面蛋白;CAR-NK独立于MHC I提呈路径,在低突变负荷或新抗原提呈缺陷肿瘤中具潜力,还可通过分泌GM-CSF、CCL5促进DC成熟及T细胞募集,扩大适用范围^[144]。

此外,靶向T细胞CD3与肿瘤抗原-MHC复合物的双特异抗体,可拉近细胞距离增强杀伤,属广义新抗原细胞疗法应用^[145]。

图3展示了以新抗原为中心的肿瘤免疫疗法实施流程。

4.3 基于新抗原的综合疗法

单一免疫疗法易因肿瘤抗原图谱的动态演化导致晚期免疫逃逸和耐药,基于新抗原的联合治疗成为克服耐药、提升晚期肿瘤患者获益的核心方向。其关键在于应对肿瘤异质性:若靶向亚克隆缺失可预测新抗原,易在治疗压力下增殖,故需联合放疗、化疗等手段,理论上增强疗效持久性。联合策略需遵循“癌症免疫周期”^[146](新抗原释放→APC提呈→T细胞激活→肿瘤浸润→裂解释放更多抗原),其他疗法则旨在突破周期中的限速步骤:传统放疗或溶瘤病毒可放大新抗原释放^[147],如环磷酸胺预处理能增加新抗原特异性T细胞的数量与活性^[148];联合免疫检查点阻断可促进免疫细胞浸润及细胞毒性,增强复发性多发性骨髓瘤等患者的特异性T细胞反应^[149];新抗原疫苗与过继细胞疗法联用,可提升抗原特异性T细胞的数量与质量,保护其免受凋亡,还能增强CAR-T细胞的体内扩增与功能^[150]。除了传统的联合疗法外,应用新兴的生物工程技术也可以大大提升基于新抗原疗法的响应,比如PATCH技术基于邻近标记反应,借助红光、超声响应的工程化纳米酶靶向肿瘤细胞并局部激活,催化FITC人工抗原探针与细胞表面蛋白结合形成高密度抗原簇,大大增强CD8⁺T细胞对肿瘤细胞的识别与杀伤能力^[151]。

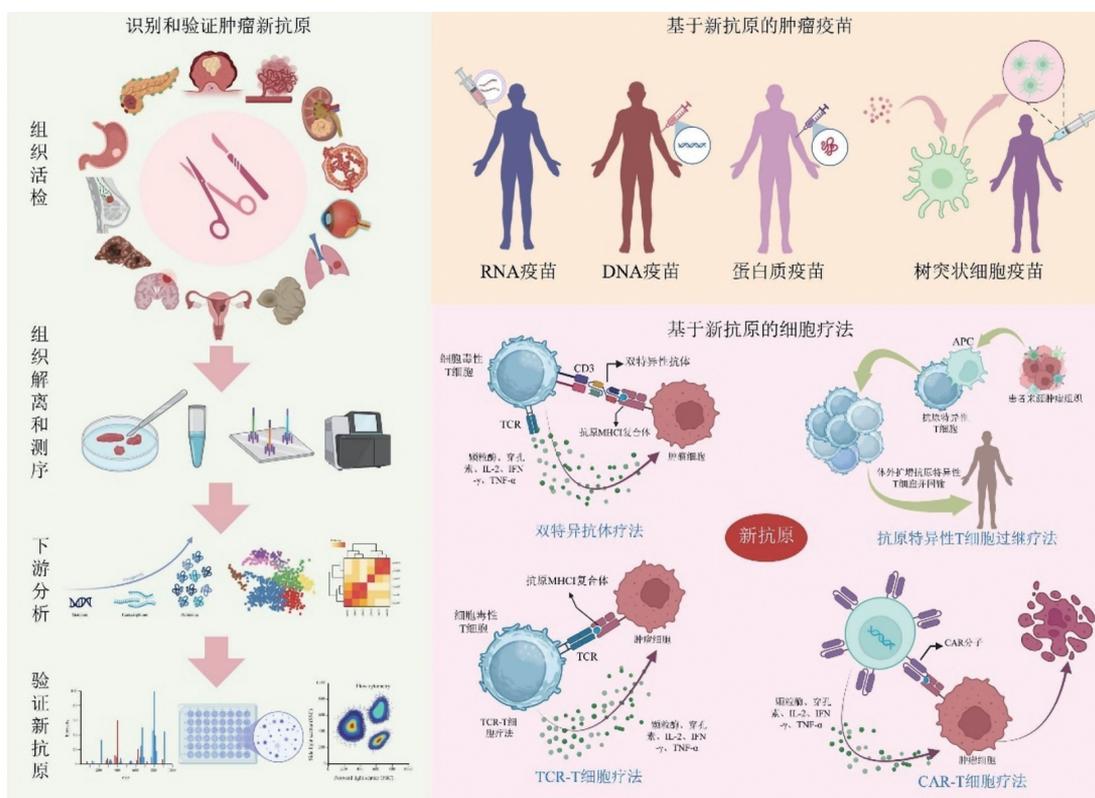


图3 以新抗原为中心的肿瘤免疫疗法流程图

5 基于新抗原免疫治疗策略的伦理考量和局限性

5.1 以新抗原为中心的肿瘤免疫疗法:挑战 and 局限性

以新抗原为中心的肿瘤免疫疗法面临多重挑战,主要包括新抗原自身的局限性:预测准确性有限,仅约10%的非同义突变能产生高MHC亲和力肽段,其中仅1%可被T细胞识别^[152];肿瘤间及个体差异显著,低TMB肿瘤(如急性髓系白血病)因新抗原密度低,疗效受限^[153];新抗原丢失、肽修饰及提呈中断(如β2微球蛋白突变^[154]、HLA杂合性缺失^[155]、自噬依赖性MHC I低表达^[156])进一步促进肿瘤逃逸。免疫微环境与T细胞功能障碍:免疫抑制性微环境中,检查点配体高表达抑制CTL杀伤;新抗原特异性T细胞生成不足^[17]、反应性T细胞库有限,削弱免疫应答。细胞疗法的短板:TCR-T细胞等疗法存在单一靶点局限,难以应对肿瘤异质性;当前细胞治疗多依赖HLA-A2限制性抗原^[157],人群覆盖范围窄,且存在引发自身免疫的风险^[158],需平衡疗效与安全性。

5.2 以新抗原为中心的免疫疗法:伦理、监管与规模化转化

以新抗原为中心的免疫疗法提供的治疗药物、手段较以往的传统肿瘤手段有着更强的个性化属性,因而在伦理和监管上出现与传统批量制品显著不同的挑战,主要核心集中在证据生成路径、制造与质量管理、数据与隐私治理及可及性与支付4个方

面。首先是证据生成路径,具备小批量、快速迭代特性的抗原疫苗等医疗产品正促使审评转向平台化主协议、适应性试验设计与RWE嵌入(Real-World Evidence embedding),以产品-平台双重监管减少重复审评,辅以动态风险管理与滚动提交审评以加速审批^[159]。通过共享数据集、标准化免疫原性与安全终点、开放的批间可比性框架,解决“超说明书用药”监管难题^[160]。二是制造放大与质量,个体化新抗原制品的制造更像“并行的成百上千条小批次生产线”,关键在于链路身份/保真管理、批次定义与放行策略、快速放行检测和跨点一致性,将模块化工艺与数字化相结合,在不改变递送平台的前提下允许序列层级的小范围“换方不换平台”,同时推动去中心化生产与区域性模式,以缩短从测序到给药的周转时间^[161]。三是数据、隐私与知情同意,个体化新抗原流程强依赖全基因组/外显子组测序、HLA分型与免疫肽组学,由此产生的高敏感度遗传与免疫图谱数据带来跨境流动、二次利用与AI再训练的伦理考量^[162-163]。因而建立用途限定与分层同意模型,将训练数据集与临床决策支持严格分仓,配合可追溯审计相关技术路径,降低再识别风险并兼顾算法可解释性。四是可及性、支付与公平,个体化产品的单位成本高、流程链条长、地域可及性不均。将平台成本与个体化可变成本拆分打包,引入基于结果的支付与动态定价,同时通过公共-私营数据与制造共建降

低沉没成本, 提高欠发达地区的准入概率^[164]。面对的伦理困境是科学创新与监管适应之间存在滞后的普遍现象, 如何快速创新并把握伦理审查尺度是当下监管部门应该认真思考的问题。不过, 对于这些颇具前景的新兴行业, 需要有关部门和社会大众给予更多的耐心和宽容度。

6 以新抗原为中心的肿瘤免疫疗法的未来展望与新趋势

6.1 单细胞与空间组学推动个体化精准免疫设计

单细胞和空间组学的结合, 为系统性地分析组织内复杂的细胞组成和动态的细胞间相互作用提供了强大的手段, 这对于理解癌症的生物学行为和新抗原靶向治疗设计至关重要^[165]。单细胞组学分离单

个细胞进行建库测序, 能够分析每个细胞独特的基因表达模式并理解细胞异质性, 并探索其在疾病进展中的作用。此外, 还有单细胞ATAC测序可研究单个细胞的染色质可及性, 可与scRNA-seq整合, 提供基因调控层面的单细胞分辨率信息^[166]。质谱流式技术(cytometry by time of flight, CyTOF), 一次可以通过CyTOF多重标记检测单个细胞上超过40种蛋白质表达^[167]。然而, 与传统的单细胞技术一样, 它也会丢失空间分布的信息, 而空间组学可以在高分辨率尺度分析基因表达、蛋白质互作和表观遗传修饰的同时保留细胞的组织天然空间信息^[165]。目前, 空间组学主要分为基于测序、基于成像和两者混合的方法(表2)。

表2 部分空间组学数据特点的简介整理

技术名称	组学类别	模式	原理	空间分辨率	多重能力	样本兼容性	优势	局限性
Visium ^[165]	空间转录组学	测序	空间条形码 RT 引物捕获 mRNA	55 μm 斑点, HD 格式可达 2 μm ²	全转录组	FFPE, 新鲜冷冻	全转录组空间分析, 兼容性广	斑点尺寸限制单细胞分辨率, 存在基因捕获偏差
Slide-seq ^[165]	空间转录组学		RNA 转移至 DNA 条形码珠子表面	10 μm 珠子, 接近单细胞分辨率	全转录组	新鲜冷冻	高密度、高灵敏度 RNA 绘图, 可用于 3D 重建	仍受扩散影响, 可能无法完全达到单细胞分辨率
Stereo-seq ^[168]	空间转录组学		DNA 纳米球原位捕获	220 nm DNB, 亚细胞分辨率	全转录组	新鲜冷冻	极高分辨率, 全基因组覆盖	样本类型限制
DBiT-seq ^[169]	空间转录组和蛋白质组学	混合	微流控条形码同时捕获 mRNA 和蛋白质	10-50 μm 像素	mRNA 和蛋白质	FFPE, 新鲜冷冻	同时进行转录组和蛋白质组分析, 接近单细胞分辨率	
Xenium ^[170]	空间转录组学	成像	套索探针和 RCA 检测 RNA	亚细胞分辨率	数百至数千个 RNA 靶标	FFPE, 新鲜冷冻	高多重靶向分析, 亚细胞分辨率	靶向基因数量有限
MERFISH ^[170]	空间转录组学		组合标记和错误鲁棒条形码	0.1 μm, 单细胞分辨率	大规模多重 (数百到数千基因)	细胞系, 组织切片	避免扩增偏差, 高灵敏度, 高多重性	实验复杂性高, 需要专业设备
CosMx SMI ^[171]	空间转录组和蛋白质组学		ISH 探针和顺序杂交循环	亚细胞分辨率	>1 000 RNA 靶标, 蛋白质	FFPE, 新鲜冷冻	高分辨率原位 RNA 和蛋白质测量, 64 位条形码	
IMC ^[172]	空间蛋白质组学	MS	激光烧蚀结合 CyTOF 检测金属标记抗体	单细胞水平	40 种蛋白质标记物	FFPE, 冷冻组织, 培养细胞	高多重蛋白质分析, 减少背景噪音	需要精心设计抗体面板, 样本处理后不可再用

利用单细胞和空间组学技术,可以剖析TME和异质性揭示肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞的时空互作^[173],识别出独特的有临床价值的免疫细胞群及其相互作用,例如CD4⁺CD161⁺效应T细胞^[174]。能预测免疫疗法应答有关生物标志物,同时还能在转录组和蛋白组的层次上深入研究三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)^[175],揭示其对ICI治疗疗效的预测效果,能够推动更加精准可靠的免疫治疗方案设计。

6.2 精准靶向癌细胞表面pMHCI复合物的人工设计TCR

传统方法筛选功能性TCR耗时耗力且易出现脱靶毒性等问题,限制其临床应用^[176],因而开发可替代精准靶向癌细胞表面pMHC I复合物的TCR人工设计分子,是当下细胞免疫治疗一大高性价比方案,同时也是肿瘤免疫治疗领域的一大新蓝海。目前国际上已有少量此领域的开拓性研究。利用RFdiffusion工具靶向pMHC I中抗原肽的暴露残基,生成蛋白质骨架,经序列优化、特异性筛选和实验验证得到人工设计的特异性结合靶标pMHC I克隆^[177]。基于这套流程甚至可以用于设计靶向缺乏实验结构的新抗原pMHC复合物的特异性蛋白^[178]。除此之外有利用RFdiffusion生成骨架、ProteinMPNN优化序列、AlphaFold2预测结构设计出基于 α -螺旋束的刚性TCR模拟物mini-TCRm 1.1的研究,解决了天然TCR亲和力低、传统TCRm因过度结合MHC导致脱靶毒性的问题,实现对肽段的精准识别^[179]。

6.3 公共新抗原的开发潜力

肿瘤新抗原可以作为当下免疫治疗的重要靶点,不同于具有瘤间异质性和个体特异性的“私人抗原库”^[180],公共新抗原(public neoantigen)来源于癌症驱动基因中的高频复发性突变,并与HLA分子结合提呈^[108],公共抗原为更多的患者所共享,能够有较好的普适性和扩展性。相较于基于“私人抗原库”个体化治疗较高的经济门槛和延后性^[180],公共新抗原具有“即用型”的优势,能够实现流水线生产,降低成本,提高可及性^[181];同时,NGS的普及,基于患者HLA分型与公共肿瘤新抗原组合的治疗模式能够带来更加高效、廉价和精准的效果^[182]公共新抗原的识别和鉴定是这一诊疗模式的核心关键,需要识别癌症基因驱动中的热门突变,包括EGFR、IDH2、MYD88、TP53等^[183],在不同患者有高度复发性^[184]。除此之外,公共抗原的治疗潜力还取决于对应产生新抗原肽的可提呈性和免疫原性^[185],需要计算预测肽段与HLA分子的结合^[129],并使用质谱数据加以验证,明确抗原肽段与HLA分子的亲和力^[186],此外还需要采取免疫肽

组学和ELISPOT等的实验手段验证公共抗原的免疫原性^[187]。

6.4 全球化协作与新抗原数据库建设

新抗原的准确预测和优先排序是其疗法开发的关键,但受肿瘤时空异质性、HLA等位基因多样性及抗原谱动态演化影响,挑战显著。现有数据库和工具虽提供支持,却受限于高质量验证数据稀缺、缺乏阴性对照、免疫原性信息不全等问题,核心瓶颈在于“质量-数量-准确性三联体”建设——低质量、有偏数据会导致预测算法假阳性率高,阻碍临床转化。解决之道在于全球协作:通过共建标准化、高质量、多样化的新抗原数据集,驱动下一代AI预测模型,加速基础研究向临床转化,同时减少重复工作。但跨国协作需应对数据整合障碍(如工具限制、结构不一致、文化差异导致的信息缺失),需建立数据治理框架(含标准化、元数据管理、质量控制),并明确知识产权保护、数据共享政策及所有权与访问规则,以保障合作可持续性。

7 结语

肿瘤新抗原为精准肿瘤免疫治疗提供了独特靶点。高通量组学结合人工智能模型显著提升了新抗原识别与免疫原性预测的准确性,加速了疫苗和过继细胞疗法的发展。新抗原疫苗展现出良好安全性,TIL、TCR-T及CAR-T/NK细胞等策略则为实体瘤提供了强效免疫手段。然而,肿瘤异质性、抗原提呈缺陷和免疫抑制微环境仍是主要障碍,同时特异性T细胞库的构建及基因编辑的伦理挑战亦需关注。未来,通过整合多组学与AI优化预测、解析免疫逃逸机制并改进TCR设计和细胞递送技术,以新抗原为核心的免疫治疗有望实现更持久的临床获益。

[参考文献]

- [1] XIE N, SHEN G B, GAO W, *et al.* Neoantigens: promising targets for cancer therapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 9[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604431/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01270-x.
- [2] 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. DOI:10.1016/j.annonc.2020.05.008.
- [3] ABI A, SAFAVI A. Targeted detection of single-nucleotide variations: progress and promise[J]. *ACS Sens*, 2019, 4(4): 792-807. DOI:10.1021/acssensors.8b01604.
- [4] MA X T, LIU Y, LIU Y L, *et al.* Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1, 699 paediatric leukaemias and solid tumours[J]. *Nature*, 2018, 555(7696): 371-376. DOI:10.1038/nature25795.

- [5] PARSONS T J, MUNIEC D S, SULLIVAN K, *et al.* A high observed substitution rate in the human mitochondrial DNA control region[J]. *Nat Genet*, 1997, 15(4): 363-368. DOI:10.1038/ng0497-363.
- [6] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30516-8.
- [7] ZHANG J, MARDIS E R, MAHER C A. INTEGRATE-neo: a pipeline for personalized gene fusion neoantigen discovery[J]. *Bioinformatics*, 2017, 33(4): 555-557. DOI:10.1093/bioinformatics/btw674.
- [8] ROSSARI F, MINUTOLO F, ORCIUOLO E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 84[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925402/>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925402/>. DOI:10.1186/s13045-018-0624-2.
- [9] QI Y, DONG S S, HE Y L, *et al.* SYT-SSX1 enhances the invasiveness and maintains stem-like cell properties in synovial sarcoma *via* induction of TGF- β 1/Smad signaling[J/OL]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 166[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151264/>. DOI:10.1186/s12885-022-09229-5.
- [10] WEI Z T, ZHOU C, ZHANG Z B, *et al.* The landscape of tumor fusion neoantigens: a pan-cancer analysis[J]. *iScience*, 2019, 21: 249-260. DOI:10.1016/j.isci.2019.10.028.
- [11] GAWROŃSKI A R, LIN Y Y, MCCONEGHY B, *et al.* Structural variation and fusion detection using targeted sequencing data from circulating cell free DNA[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(7): e38 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30759232/>. DOI:10.1093/nar/gkz067.
- [12] HADI K, YAO X T, BEHR J M, *et al.* Distinct classes of complex structural variation uncovered across thousands of cancer genome graphs[J]. *Cell*, 2020, 183(1): 197-210. DOI:10.1016/j.cell.2020.08.006.
- [13] FENNELL D A, DULLOO S, HARBER J. Immunotherapy approaches for malignant pleural mesothelioma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(9): 573-584. DOI:10.1038/s41571-022-00649-7.
- [14] DAMO M, FITZGERALD B, LU Y S, *et al.* Inducible *de novo* expression of neoantigens in tumor cells and mice[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(1): 64-73. DOI:10.1038/s41587-020-0613-1.
- [15] ZACCARA S, RIES R J, JAFFREY S R. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 608-624. DOI:10.1038/s41580-019-0168-5.
- [16] PRENSNER J R, ABELIN J G, KOK L W, *et al.* What can Ribo-seq and proteomics tell us about the non-canonical proteome? [J/OL]. *bioRxiv*, 2023: 2023.05.16.541049[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37292611/>. DOI:10.1101/2023.05.16.541049.
- [17] HE J J, XIONG X X, YANG H, *et al.* Defined tumor antigen-specific T cells potentiate personalized TCR-T cell therapy and prediction of immunotherapy response[J]. *Cell Res*, 2022, 32(6): 530-542. DOI:10.1038/s41422-022-00627-9.
- [18] WANG Z C, GU Y, SUN X, *et al.* Computation strategies and clinical applications in neoantigen discovery towards precision cancer immunotherapy[J/OL]. *Biomark Res*, 2025, 13(1): 96[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40629481/>. DOI:10.1186/s40364-025-00808-9.
- [19] OTHOUM G, MAHER C A. CrypticProteinDB: an integrated database of proteome and immunopeptidome derived non-canonical cancer proteins[J/OL]. *NAR Cancer*, 2023, 5(2): zcad024[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37275273/>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37275273/>. DOI:10.1093/narcan/zcad024.
- [20] CAI Y Y, GONG M Y, ZENG M Q, *et al.* Immunopeptidomics-guided discovery and characterization of neoantigens for personalized cancer immunotherapy[J/OL]. *Sci Adv*, 2025, 11(21): eadv6445[2025-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40397742/>. DOI:10.1126/sciadv.adv6445.
- [21] ZHOU C, WEI Z T, ZHANG Z B, *et al.* pTuneos: prioritizing tumor neoantigens from next-generation sequencing data[J/OL]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 67[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31666118/>. DOI:10.1186/s13073-019-0679-x.
- [22] CHICK J M, MUNGER S C, SIMECEK P, *et al.* Defining the consequences of genetic variation on a proteome-wide scale[J]. *Nature*, 2016, 534(7608): 500-505. DOI:10.1038/nature18270.
- [23] MOHAMMED F, COBBOLD M, ZARLING A L, *et al.* Phosphorylation-dependent interaction between antigenic peptides and MHC class I: a molecular basis for the presentation of transformed self [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(11): 1236-1243. DOI:10.1038/ni.1660.
- [24] LEÓN-LETELIER R A, SEVILLANO-MANTAS A M, CHEN Y H, *et al.* Citrullinated ENO1 vaccine enhances PD-1 blockade in mice implanted with murine triple-negative breast cancer cells [J/OL]. *Vaccines*, 2025, 13(6): 629[2025-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40573960/>. DOI:10.3390/vaccines13060629.
- [25] GOODSON H, KAWAHARA R, FEHRING J, *et al.* α -Mannosylated HLA-II glycopeptide antigens dominate the immunopeptidome of immortalised cells and tumour tissues[J/OL]. *Glycobiology*, 2024, 34(11): cwae057[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39088576/>. DOI:10.1093/glycob/cwae057.
- [26] ZHANG Z Y, ROHWEDER P J, ONGPIPATTANAKUL C, *et al.* A covalent inhibitor of K-Ras(G¹²C) induces MHC class I presentation of haptened peptide neoepitopes targetable by immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 1060-1069. DOI:10.1016/j.ccell.2022.07.005.
- [27] PANDEY A, ROHWEDER P J, CHAN L M, *et al.* Therapeutic targeting and structural characterization of a sotorasib-modified KRAS G¹²C-MHC I complex demonstrate the antitumor efficacy of hapten-based strategies[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(2): 329-341. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-24-2450.
- [28] MARIJKT A, VAN DER BURG S H, VAN HALL T. TEIPP peptides: exploration of unTAPped cancer antigens[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(8): 1599639[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413908/>. DOI:10.1080/2162402X.2019.1599639.
- [29] KIESSLING R. TAP-ing into TIEPPs for cancer immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 480-482. DOI:10.1172/JCI86119.
- [30] HAFSTRAND I, DOORDUIJN E M, DURU A D, *et al.* The MHC class I cancer-associated neoepitope Trh4 linked with impaired peptide processing induces a unique noncanonical TCR conformer[J]. *J Immunol*, 2016, 196(5): 2327-2334. DOI:10.4049/jimmunol.1502249.
- [31] EMMERS M, WELTERS M J P, DIETZ M V, *et al.* TEIPP-vaccination in checkpoint-resistant non-small cell lung cancer: a first-in-human phase I/II dose-escalation study[J/OL]. *Nat Commun*, 2025, 16: 4958[2025-10-23]. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60281-8>. DOI:10.1038/s41467-025-60281-8.

- [32] VAN BELZEN I A E M, SCHÖNHUTH A, KEMMEREN P, *et al.* Structural variant detection in cancer genomes: computational challenges and perspectives for precision oncology[J/OL]. *NPJ Precis Oncol*, 2021, 5(1): 15[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654267/>. DOI:10.1038/s41698-021-00155-6.
- [33] HU Z, MA D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(10): 5217-5236. DOI:10.1002/cam4.1501.
- [34] CHUA M L K, WEE J T S, HUI E P, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 1012-1024. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00055-0.
- [35] DECAPRIO J A. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma[J/OL]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1732): 20160276[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893943/>. DOI:10.1098/rstb.2016.0276.
- [36] ZHANG C T, TAN Q, LI S C, *et al.* Induction of EBV latent membrane protein-2A (LMP2A) -specific T cells and construction of individualized TCR-engineered T cells for EBV-associated malignancies[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002516[2025-07-26]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002516>. DOI:10.1136/jitc-2021-002516.
- [37] WEITZEN M, SHAHBAZY M, KAPOOR S, *et al.* Deciphering the HLA-E immunopeptidome with mass spectrometry: an opportunity for universal mRNA vaccines and T-cell-directed immunotherapies[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1442783[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39301027/>. DOI:10.3389/fimmu.2024.1442783.
- [38] PENG X, WOODHOUSE I, HANCOCK G, *et al.* Novel canonical and non-canonical viral antigens extend current targets for immunotherapy of HPV-driven cervical cancer[J/OL]. *iScience*, 2023, 26(3): 106101[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36876126/>. DOI:10.1016/j.isci.2023.106101.
- [39] DUAN Z J, LI D, LI N, *et al.* CAR-T cells based on a TCR mimic nanobody targeting HPV16 E6 exhibit antitumor activity against cervical cancer[J/OL]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(4): 200892[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39524212/>. DOI:10.1016/j.omton.2024.200892.
- [40] TOH H C, YANG M H, WANG H M, *et al.* Gemcitabine, carboplatin, and Epstein-Barr virus-specific autologous cytotoxic T lymphocytes for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: VANCE, an international randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(12): 1181-1190. DOI:10.1016/j.annonc.2024.08.2344.
- [41] HAEN S P, LÖFFLER M W, RAMMENSEE H G, *et al.* Towards new horizons: characterization, classification and implications of the tumour antigenic repertoire[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(10): 595-610. DOI:10.1038/s41571-020-0387-x.
- [42] JENSEN P E. Recent advances in antigen processing and presentation[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(10): 1041-1048. DOI:10.1038/ni1516.
- [43] KOVACSOVICS-BANKOWSKI M, ROCK K L. A phagosome-to-cytosol pathway for exogenous antigens presented on MHC class I molecules[J]. *Science*, 1995, 267(5195): 243-246. DOI:10.1126/science.7809629.
- [44] ROCHE P A, FURUTA K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(4): 203-216. DOI:10.1038/nri3818.
- [45] YANG K L, HALIMA A, CHAN T A. Antigen presentation in cancer - mechanisms and clinical implications for immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9): 604-623. DOI:10.1038/s41571-023-00789-4.
- [46] HUBER F, BASSANI-STERNBERG M. Defects in antigen processing and presentation: mechanisms, immune evasion and implications for cancer vaccine development[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2025[2025-10-23]. <https://doi.org/10.1038/s41577-025-01208-8>. DOI:10.1038/s41577-025-01208-8.
- [47] WANG J, LU Q, CHEN X F, *et al.* Targeting MHC- I inhibitory pathways for cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2024, 45(3): 177-187. DOI:10.1016/j.it.2024.01.009.
- [48] PENG L Y, ZHOU L, LI H, *et al.* Hippo-signaling-controlled MHC class I antigen processing and presentation pathway potentiates antitumor immunity[J/OL]. *Cell Rep*, 2024, 43(4): 114003[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38527062/>. DOI:10.1016/j.celrep.2024.114003.
- [49] KINNEY B L C, GUNTI S, KANSAL V, *et al.* Rescue of NLRC5 expression restores antigen processing machinery in head and neck cancer cells lacking functional STAT1 and p53[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(1): 10[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38231444/>. DOI:10.1007/s00262-023-03589-y.
- [50] WILSON K R, VILLADANGOS J A, MINTERN J D. Dendritic cell Flt3 - regulation, roles and repercussions for immunotherapy[J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(9): 962-971. DOI:10.1111/imcb.12484.
- [51] LURI-REY C, TEIJEIRA Á, WCULEK S K, *et al.* Cross-priming in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(4): 249-273. DOI:10.1038/s41568-024-00785-5.
- [52] HUANG C X, LAO X M, WANG X Y, *et al.* Pericancerous cross-presentation to cytotoxic T lymphocytes impairs immunotherapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(12): 2082-2097. DOI:10.1016/j.ccell.2024.10.012.
- [53] WANG J, WANG X H, XIONG Q Q, *et al.* A dual-STING-activating nanosystem expands cancer immunotherapeutic temporal window [J/OL]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(11): 101797[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39454571/>. DOI:10.1016/j.xcrm.2024.101797.
- [54] YANG Z M, LIU H Z, LI S, *et al.* Temporally programmed STING nanoadjuvant delivery unlocks synergistic chemotherapy-induced antitumor immunity[J/OL]. *Sci Adv*, 2025, 11(29): eadw0797[2025-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40680115/>. DOI:10.1126/sciadv.adw0797.
- [55] SCHRIEK P, VILLADANGOS J A. Trogocytosis and cross-dressing in antigen presentation[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2023, 83: 102331[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37148582/>. DOI:10.1016/j.coi.2023.102331.
- [56] PATRICIA D' SOUZA M, ADAMS E, ALTMAN J D, *et al.* Casting a wider net: immunosurveillance by nonclassical MHC molecules [J/OL]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(2): e1007567[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30789961/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1007567.
- [57] BASSANI-STERNBERG M, BRÄUNLEIN E, KLAR R, *et al.* Direct identification of clinically relevant neopeptides presented on native human melanoma tissue by mass spectrometry[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13404[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30789961/>.

- nih.gov/27869121/. DOI:10.1038/ncomms13404.
- [58] BOYER C, AUPHAN N, LUTON F, *et al.* T cell receptor/CD3 complex internalization following activation of a cytolytic T cell clone: evidence for a protein kinase C-independent staurosporine-sensitive step[J]. *Eur J Immunol*, 1991, 21(7): 1623-1634. DOI: 10.1002/eji.1830210707.
- [59] SHAH N H, WANG Q, YAN Q R, *et al.* An electrostatic selection mechanism controls sequential kinase signaling downstream of the T cell receptor[J/OL]. *eLife*, 2016, 5: e20105[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27700984/>. DOI:10.7554/eLife.20105.
- [60] KLEIN L, KYEWSKI B, ALLEN P M, *et al.* Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see) [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(6): 377-391. DOI:10.1038/nri3667.
- [61] KAECH S M, CUI W G. Transcriptional control of effector and memory CD8⁺ T cell differentiation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(11): 749-761. DOI:10.1038/nri3307.
- [62] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74. DOI:10.1126/science.aaa4971.
- [63] GABRILOVICH D I, NAGARAJ S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3): 162-174. DOI:10.1038/nri2506.
- [64] WESSOLLY M, MAIRINGER F D, HEROLD T, *et al.* Proteasomal processing immune escape mechanisms in platinum-treated advanced bladder cancer[J/OL]. *Genes*, 2022, 13(3): 422[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35327977/>. DOI: 10.3390/genes13030422.
- [65] ZHOU C, ZHU C Y, LIU Q. Toward in silico identification of tumor neoantigens in immunotherapy[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(11): 980-992. DOI:10.1016/j.molmed.2019.08.001.
- [66] MYSORE V, CULLERE X, SETTLES M L, *et al.* Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent MMR and Tdap vaccine antigens[J]. *Med*, 2021, 2(9): 1050-1071. DOI:10.1016/j.medj.2021.08.004.
- [67] BUDCZIES J, KAZDAL D, MENZEL M, *et al.* Tumour mutational burden: clinical utility, challenges and emerging improvements[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(10): 725-742. DOI:10.1038/s41571-024-00932-9.
- [68] AMBROSINI M, MANCA P, NASCA V, *et al.* Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(6): 385-407. DOI: 10.1038/s41571-025-01015-z.
- [69] CHALMERS Z R, CONNELLY C F, FABRIZIO D, *et al.* Analysis of 100, 000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden[J/OL]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 34[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420421/>. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2.
- [70] CHAN T A, YARCHOAN M, JAFFEE E, *et al.* Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 44-56. DOI: 10.1093/annonc/mdy495.
- [71] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, *et al.* First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-2426. DOI:10.1056/NEJMoa1613493.
- [72] VOGELSTEIN B, PAPADOPOULOS N, VELCULESCU V E, *et al.* Cancer genome landscapes[J]. *Science*, 2013, 339(6127): 1546-1558. DOI:10.1126/science.1235122.
- [73] BOZIC I, ANTAL T, OHTSUKI H, *et al.* Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(43): 18545-18550. DOI:10.1073/pnas.1010978107.
- [74] HOYOS L E, ABDEL-WAHAB O. Cancer-specific splicing changes and the potential for splicing-derived neoantigens[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(2): 181-183. DOI:10.1016/j.ccell.2018.07.008.
- [75] WANG E, AIFANTIS I. RNA splicing and cancer[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(8): 631-644. DOI:10.1016/j.trecan.2020.04.011.
- [76] ABELIN J G, KESKIN D B, SARKIZOVA S, *et al.* Mass spectrometry profiling of HLA-associated peptidomes in mono-allelic cells enables more accurate epitope prediction[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 315-326. DOI:10.1016/j.immuni.2017.02.007.
- [77] WANG P P, CHEN Y Y, WANG C. Beyond tumor mutation burden: tumor neoantigen burden as a biomarker for immunotherapy and other types of therapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 672677[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33996601/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.672677.
- [78] CHEN Z X, YUAN Y C, CHEN X S, *et al.* Systematic comparison of somatic variant calling performance among different sequencing depth and mutation frequency[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3501[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103116/>. DOI: 10.1038/s41598-020-60559-5.
- [79] SAUNDERS C T, WONG W S W, SWAMY S, *et al.* Strelka: accurate somatic small-variant calling from sequenced tumor-normal sample pairs[J]. *Bioinformatics*, 2012, 28(14): 1811-1817. DOI:10.1093/bioinformatics/bts271.
- [80] YE K, SCHULZ M H, LONG Q, *et al.* Pindel: a pattern growth approach to detect break points of large deletions and medium sized insertions from paired-end short reads[J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(21): 2865-2871. DOI:10.1093/bioinformatics/btp394.
- [81] HAAS B J, DOBIN A, LI B, *et al.* Accuracy assessment of fusion transcript detection *via* read-mapping and *de novo* fusion transcript assembly-based methods[J/OL]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 213[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639029/>. DOI: 10.1186/s13059-019-1842-9.
- [82] KAHLES A, ONG C S, ZHONG Y, *et al.* SplAdder: identification, quantification and testing of alternative splicing events from RNA-Seq data[J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(12): 1840-1847. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw076.
- [83] SHIRLEY LIU X, MARDIS E R. Applications of immunogenomics to cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 600-612. DOI:10.1016/j.cell.2017.01.014.
- [84] REYNISSON B, ALVAREZ B, PAUL S, *et al.* NetMHCpan-4.1 and NetMHC II pan-4.0: improved predictions of MHC antigen presentation by concurrent motif deconvolution and integration of MS MHC eluted ligand data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(W1): W449-W454. DOI:10.1093/nar/gkaa379.
- [85] ANDREATTA M, NIELSEN M. Gapped sequence alignment using artificial neural networks: application to the MHC class I system[J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(4): 511-517. DOI:10.1093/bioinformatics/btv639.
- [86] JURTZ V, PAUL S, ANDREATTA M, *et al.* NetMHCpan-4.0: improved peptide-MHC class I interaction predictions integrating eluted ligand and peptide binding affinity data[J]. *J Immunol*, 2017,

- 199(9): 3360-3368. DOI:10.4049/jimmunol.1700893.
- [87] GOMEZ-PEROSANZ M, RAS-CARMONA A, LAFUENTE E M, *et al.* Identification of CD8⁺ T cell epitopes through proteasome cleavage site predictions[J/OL]. *BMC Bioinformatics*, 2020, 21 (Suppl 17): 484[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308150/>. DOI:10.1186/s12859-020-03782-1.
- [88] NIELSEN M, LUNDEGAARD C, LUND O, *et al.* The role of the proteasome in generating cytotoxic T-cell epitopes: insights obtained from improved predictions of proteasomal cleavage[J]. *Immunogenetics*, 2005, 57(1/2): 33-41. DOI: 10.1007/s00251-005-0781-7.
- [89] RASMUSSEN M, FENOY E, HARND AHL M, *et al.* Pan-specific prediction of peptide-MHC class I complex stability, a correlate of T cell immunogenicity[J]. *J Immunol*, 2016, 197(4): 1517-1524. DOI:10.4049/jimmunol.1600582.
- [90] KIM S, KIM H S, KIM E, *et al.* Neopepsee: accurate genome-level prediction of neoantigens by harnessing sequence and amino acid immunogenicity information[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(4): 1030-1036. DOI:10.1093/annonc/mdy022.
- [91] ZHANG Z B, ZHOU C, TANG L H, *et al.* ASNEO: Identification of personalized alternative splicing based neoantigens with RNA-seq[J]. *Aging*, 2020, 12(14): 14633-14648. DOI:10.18632/aging.103516.
- [92] TANG Y X, WANG Y, WANG J Q, *et al.* TruNeo: an integrated pipeline improves personalized true tumor neoantigen identification[J/OL]. *BMC Bioinformatics*, 2020, 21(1): 532 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33208106/>. DOI:10.1186/s12859-020-03869-9.
- [93] LANG F, RIESGO-FERREIRO P, LÖWER M, *et al.* NeoFox: annotating neoantigen candidates with neoantigen features[J]. *Bioinformatics*, 2021, 37(22): 4246-4247. DOI:10.1093/bioinformatics/btab344.
- [94] OLSON B J, SCHAT TGEN S A, THOMAS P G, *et al.* Comparing T cell receptor repertoires using optimal transport[J/OL]. *PLoS Comput Biol*, 2022, 18(12): e1010681[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36476997/>. DOI:10.1371/journal.pcbi.1010681.
- [95] LU T S, ZHANG Z, ZHU J, *et al.* Deep learning-based prediction of the T cell receptor-antigen binding specificity[J]. *Nat Mach Intell*, 2021, 3(10): 864-875. DOI:10.1038/s42256-021-00383-2.
- [96] QUE J H, XUE G F, WANG T, *et al.* Identifying T cell antigen at the atomic level with graph convolutional network[J/OL]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 5171[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40467559/>. DOI:10.1038/s41467-025-60461-6.
- [97] SCHENCK R O, LAKATOS E, GATENBEE C, *et al.* NeoPredPipe: high-throughput neoantigen prediction and recognition potential pipeline[J/OL]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(1): 264[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117948/>. DOI:10.1186/s12859-019-2876-4.
- [98] ZHOU C, WEI Z T, ZHANG L Y, *et al.* Systematically characterizing A-to-I RNA editing neoantigens in cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 593989[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33363023/>. DOI:10.3389/fonc.2020.593989.
- [99] LI X Y, LIN X, MEI X Y, *et al.* HLA3D: an integrated structure-based computational toolkit for immunotherapy[J/OL]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(3): bbac076[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289353/>. DOI:10.1093/bib/bbac076.
- [100] WANG G Z, WAN H H, JIAN X X, *et al.* INeo-epp: a novel T-cell HLA class-I immunogenicity or neoantigenic epitope prediction method based on sequence-related amino acid features[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5798356[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32626747/>. DOI:10.1155/2020/5798356.
- [101] WELLS D K, VAN BUUREN M M, DANG K K, *et al.* Key parameters of tumor epitope immunogenicity revealed through a consortium approach improve neoantigen prediction[J]. *Cell*, 2020, 183(3): 818-834. DOI:10.1016/j.cell.2020.09.015.
- [102] LI G Y, IYER B, SURYA PRASATH V B, *et al.* DeepImmuno: deep learning-empowered prediction and generation of immunogenic peptides for T-cell immunity[J/OL]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(6): bbab160[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009266/>. DOI:10.1093/bib/bbab160.
- [103] WU J C, WANG W Z, ZHANG J C, *et al.* DeepHLApan: a deep learning approach for neoantigen prediction considering both HLA-peptide binding and immunogenicity[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2559[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736974/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.02559.
- [104] LIU C Y, ZHANG Y, JIAN X X, *et al.* ProGeo-neo v2.0: a one-stop software for neoantigen prediction and filtering based on the proteogenomics strategy[J/OL]. *Genes*, 2022, 13(5): 783 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35627168/>. DOI: 10.3390/genes13050783.
- [105] HUNDAL J, KI WALA S, MCMICHAEL J, *et al.* pVACtools: a computational toolkit to identify and visualize cancer neoantigens [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(3): 409-420. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-19-0401.
- [106] JIANG D W, XI B B, TAN W C, *et al.* NeoPred: a deep-learning framework for predicting immunogenic neoantigen based on surface and structural features of peptide-human leukocyte antigen complexes[J/OL]. *Bioinformatics*, 2024, 40(9): btae547[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39276157/>. DOI: 10.1093/bioinformatics/btae547.
- [107] CHANG Y J, WU L G. CapHLA: a comprehensive tool to predict peptide presentation and binding to HLA class I and class II[J/OL]. *Brief Bioinform*, 2024, 26(1): bbae595 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39688477/>. DOI:10.1093/bib/bbae595.
- [108] NICHOLAS B, BAILEY A, STAPLES K J, *et al.* Immunopeptidomic analysis of influenza A virus infected human tissues identifies internal proteins as a rich source of HLA ligands[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2022, 18(1): e1009894[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35051231/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1009894.
- [109] CHONG C, COUKOS G, BASSANI-STERNBERG M. Identification of tumor antigens with immunopeptidomics[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(2): 175-188. DOI:10.1038/s41587-021-01038-8.
- [110] CHONG C, MÜLLER M, PAK H, *et al.* Integrated proteogenomic deep sequencing and analytics accurately identify non-canonical peptides in tumor immunopeptidomes[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1293 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157095/>. DOI:10.1038/s41467-020-14968-9.
- [111] YANG J D, MOTT D, SUTI WISESAK R, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells differ in their capacity to recognize infected macrophages[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(5): e1007060[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782535/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1007060.

- [112] KULA T, DEZFULIAN M H, WANG C I, *et al.* T-scan: a genome-wide method for the systematic discovery of T cell epitopes[J]. *Cell*, 2019, 178(4): 1016-1028. DOI:10.1016/j.cell.2019.07.009.
- [113] SHORER O, PINHASI A, YIZHAK K. Single-cell meta-analysis of T cells reveals clonal dynamics of response to checkpoint immunotherapy[J/OL]. *Cell Genom*, 2025, 5(5): 100842 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40187353/>. DOI: 10.1016/j.xgen.2025.100842.
- [114] THUMMALAPALLI R, RICCIUTI B, BANDLAMUDI C, *et al.* Clinical and molecular features of long-term response to immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(21): 4408-4418. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1207.
- [115] BOLL L M, PERERA-BEL J, RODRIGUEZ-VIDA A, *et al.* The impact of mutational clonality in predicting the response to immune checkpoint inhibitors in advanced urothelial cancer [J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15287 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714872/>. DOI:10.1038/s41598-023-42495-2.
- [116] WESTCOTT P M K, MUYAS F, HAUCK H, *et al.* Mismatch repair deficiency is not sufficient to elicit tumor immunogenicity [J]. *Nat Genet*, 2023, 55(10): 1686-1695. DOI: 10.1038/s41588-023-01499-4.
- [117] ANAGNOSTOU V, BRUHM D C, NIKNAFS N, *et al.* Integrative tumor and immune cell multi-omic analyses predict response to immune checkpoint blockade in melanoma[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(8): 100139[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33294860/>. DOI:10.1016/j.xcrm.2020.100139.
- [118] MARKHAM J F, FELLOWES A P, GREEN T, *et al.* Predicting response to immune checkpoint blockade in NSCLC with tumour-only RNA-seq[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(6): 1148-1154. DOI: 10.1038/s41416-022-02105-w.
- [119] ROS J, BARAIBAR I, SAOUDI N, *et al.* Immunotherapy for colorectal cancer with high microsatellite instability: the ongoing search for biomarkers[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(17): 4245[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686520/>. DOI:10.3390/cancers15174245.
- [120] MCGRANAHAN N, FURNESS A J S, ROSENTHAL R, *et al.* Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade[J]. *Science*, 2016, 351(6280): 1463-1469. DOI:10.1126/science.aaf1490.
- [121] MASSAGUÉ J. TGFβ in cancer [J]. *Cell*, 2008, 134(2): 215-230. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.001.
- [122] ALEXANDROV L B, KIM J, HARADHVALA N J, *et al.* The repertoire of mutational signatures in human cancer[J]. *Nature*, 2020, 578(7793): 94-101. DOI:10.1038/s41586-020-1943-3.
- [123] ALBAN T J, RIAZ N, PARTHASARATHY P, *et al.* Neoantigen immunogenicity landscapes and evolution of tumor ecosystems during immunotherapy with nivolumab[J]. *Nat Med*, 2024, 30(11): 3209-3222. DOI:10.1038/s41591-024-03240-y.
- [124] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, *et al.* Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541-550. DOI:10.1038/s41591-018-0014-x.
- [125] EFREMOVA M, FINOTELLO F, RIEDER D, *et al.* Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1679[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29234329/>. DOI:10.3389/fimmu.2017.01679.
- [126] PULEO J, POLYAK K. A Darwinian perspective on tumor immune evasion[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(1): 188671 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34933050/>. DOI:10.1016/j.bbcan.2021.188671.
- [127] ANAGNOSTOU V, SMITH K N, FORDE P M, *et al.* Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(3): 264-276. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0828.
- [128] CAO J, YAN Q. Cancer epigenetics, tumor immunity, and immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(7): 580-592. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.02.003.
- [129] ROSENTHAL R, CADIEUX E L, SALGADO R, *et al.* Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution[J]. *Nature*, 2019, 567(7749): 479-485. DOI:10.1038/s41586-019-1032-7.
- [130] JIANG M Z, LI J F, WEI J H, *et al.* Advances in neoantigen-based immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: a comprehensive review[J/OL]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1593048 [2025-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40444094/>. DOI: 10.3389/fonc.2025.1593048.
- [131] SPRANGER S. Mechanisms of tumor escape in the context of the T-cell-inflamed and the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment [J]. *Int Immunol*, 2016, 28(8): 383-391. DOI:10.1093/intimm/dxw014.
- [132] DE VRIES N L, VAN DE HAAR J, VENINGA V, *et al.* γδ T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects[J]. *Nature*, 2023, 613(7945): 743-750. DOI: 10.1038/s41586-022-05593-1.
- [133] LIEN S C, LY D, YANG S Y C, *et al.* Tumor reactive γδ T cells contribute to a complete response to PD-1 blockade in a Merkel cell carcinoma patient[J/OL]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1094 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38321065/>. DOI: 10.1038/s41467-024-45449-y.
- [134] SILVA-SANTOS B, MENSURADO S. γδ T cells maintain sensitivity to immunotherapy in MHC-I-deficient tumors[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(3): 387-388. DOI:10.1038/s41590-023-01429-w.
- [135] YAO S Y, HAN Y J, YANG M X, *et al.* Integration of liquid biopsy and immunotherapy: opening a new era in colorectal cancer treatment [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1292861[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38077354/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1292861.
- [136] NEMUNAITIS J, STANBERY L, WILLOUGHBY D, *et al.* Clonal neoantigen: emerging “mechanism-based” biomarker of immunotherapy response[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(23): 5616 [2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38067319/>. DOI: 10.3390/cancers15235616.
- [137] JIANG C Y, ZHAO L L, GREEN M D, *et al.* Class II HLA-DRB4 is a predictive biomarker for survival following immunotherapy in metastatic non-small cell lung cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 345[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38172168/>. DOI:10.1038/s41598-023-48546-y.
- [138] PENG H X, WU X R, CUI X L, *et al.* Molecular and immune characterization of Chinese early-stage non-squamous non-small cell lung cancer: a multi-omics cohort study[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13(4): 763-784. DOI:10.21037/tlcr-23-800.

- [139] JIAN X X, XU L F, ZHAO J J, *et al.* *NAIRscore* as a biomarker for the quality of immune response to neoantigens is related with an increased overall survival in multiple myeloma[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 29: 285-295. DOI:10.1016/j.omtn.2022.07.006.
- [140] VEATCH J R, SINGHI N, SRIVASTAVA S, *et al.* A therapeutic cancer vaccine delivers antigens and adjuvants to lymphoid tissues using genetically modified T cells[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(16): e144195[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396986/>. DOI:10.1172/JCI144195.
- [141] PARDI N, HOGAN M J, PORTER F W, *et al.* mRNA vaccines-a new era in vaccinology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 261-279. DOI:10.1038/nrd.2017.243.
- [142] KANDALAFT L E, CHIANG C L, TANYI J, *et al.* A Phase I vaccine trial using dendritic cells pulsed with autologous oxidized lysate for recurrent ovarian cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2013, 11: 149[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23777306/>. DOI:10.1186/1479-5876-11-149.
- [143] ZACHARAKIS N, HUQ L M, SEITTER S J, *et al.* Breast cancers are immunogenic: immunologic analyses and a phase II pilot clinical trial using mutation-reactive autologous lymphocytes[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16): 1741-1754. DOI:10.1200/JCO.21.02170.
- [144] SCHUBERT M L, HOFFMANN J M, DREGER P, *et al.* Chimeric antigen receptor transduced T cells: tuning up for the next generation [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(9): 1738-1747. DOI:10.1002/ijc.31147.
- [145] HUNTINGTON N D, CURSONS J, RAUTELA J. The cancer-natural killer cell immunity cycle[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(8): 437-454. DOI:10.1038/s41568-020-0272-z.
- [146] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [147] GRÖNHOLM M, FEODOROFF M, ANTIGNANI G, *et al.* Patient-derived organoids for precision cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(12): 3149-3155. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-4026.
- [148] BARBIER A J, JIANG A Y, ZHANG P, *et al.* The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(6): 840-854. DOI:10.1038/s41587-022-01294-2.
- [149] PERUMAL D, IMAI N, LAGANÀ A, *et al.* Mutation-derived neoantigen-specific T-cell responses in multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(2): 450-464. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-2309.
- [150] FAGHFURI E, SHADBAD M A, FAGHFOURI A H, *et al.* Cellular immunotherapy in gastric cancer: adoptive cell therapy and dendritic cell-based vaccination[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(6): 475-488. DOI:10.2217/imt-2021-0285.
- [151] LI S J, MEN Y H, WANG Z H, *et al.* Amplifying antigen-induced cellular responses with proximity labelling[J/OL]. *Nature*, 2025 [2025-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40931066/>. DOI: 10.1038/s41586-025-09518-6.
- [152] ELLIS G I, SHEPPARD N C, RILEY J L. Genetic engineering of T cells for immunotherapy[J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(7): 427-447. DOI:10.1038/s41576-021-00329-9.
- [153] CIERI N, WU C J. Splice it up: Atypical transcripts to boost leukemia immunotherapy[J]. *Immunity*, 2021, 54(4): 608-610. DOI:10.1016/j.immuni.2021.03.016.
- [154] TAYLOR B C, BALKO J M. Mechanisms of MHC- I downregulation and role in immunotherapy response[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844866[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35296095/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.844866.
- [155] MCGRANAHAN N, ROSENTHAL R, HILEY C T, *et al.* Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution[J]. *Cell*, 2017, 171(6): 1259-1271. DOI:10.1016/j.cell.2017.10.001.
- [156] YAMAMOTO K, VENIDA A, YANO J, *et al.* Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC- I [J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 100-105. DOI:10.1038/s41586-020-2229-5.
- [157] FUJIWARA K, SHAO Y K, NIU N, *et al.* Direct identification of HLA class I and class II-restricted T cell epitopes in pancreatic cancer tissues by mass spectrometry[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 154[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36284347/>. DOI:10.1186/s13045-022-01373-6.
- [158] NI P P, SOLOMON B, HSIEH C S, *et al.* The ability to rearrange dual TCRs enhances positive selection, leading to increased Allo- and Autoreactive T cell repertoires[J]. *J Immunol*, 2014, 193(4): 1778-1786. DOI:10.4049/jimmunol.1400532.
- [159] ONCOLOGY T L. Personalised cancer vaccines and new regulatory struggles[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(3): 265 [2025-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40049190/>. DOI:10.1016/S1470-2045(25)00096-8.
- [160] REN S S, DENG J W, HONG M, *et al.* Ethical considerations of cellular immunotherapy for cancer[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(1): 23-31. DOI:10.1631/jzus.B1800421.
- [161] SAYOUR E J, BOCZKOWSKI D, MITCHELL D A, *et al.* Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(7): 489-500. DOI:10.1038/s41571-024-00902-1.
- [162] CABILI M N, LAWSON J, SALTZMAN A, *et al.* Empirical validation of an automated approach to data use oversight[J/OL]. *Cell Genom*, 2021, 1(2): 100031[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36778584/>. DOI:10.1016/j.xgen.2021.100031.
- [163] KAYE J, WHITLEY E A, LUND D, *et al.* Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(2): 141-146. DOI:10.1038/ejhg.2014.71.
- [164] LUANPITPONG S, KLAHMON P, JANAN M, *et al.* Point-of-care manufacturing of anti-CD19 CAR-T cells using a closed production platform: experiences of an academic in Thailand[J/OL]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(4): 200889[2025-07-26]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.omton.2024.200889>. DOI:10.1016/j.omton.2024.200889.
- [165] LEE Y, LEE M Y, SHIN Y, *et al.* Spatial omics in clinical research: a comprehensive review of technologies and guidelines for applications [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9): 3949[2025-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40362187/>. DOI:10.3390/ijms26093949.
- [166] LIU J W, QU S S, ZHANG T T, *et al.* Applications of single-cell omics in tumor immunology[J]/OL. *Front Immunol*, 2021, 12: 697412[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34177965/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.697412.
- [167] TAN T, GRAY D H D, TEH C E. Single-cell profiling of the intrinsic apoptotic pathway by mass cytometry (CyTOF) [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2543: 83-97. DOI:10.1007/978-1-0716-2553-8_8.
- [168] WANG Y, LIU B, ZHAO G X, *et al.* Spatial transcriptomics:

- technologies, applications and experimental considerations[J/OL]. *Genomics*, 2023, 115(5): 110671[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37353093/>. DOI:10.1016/j.ygeno.2023.110671.
- [169] KLEINO I, FROLOVAITÉ P, SUOMI T, *et al.* Computational solutions for spatial transcriptomics[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 4870-4884. DOI:10.1016/j.csbj.2022.08.043.
- [170] CILENTO M A, SWEENEY C J, BUTLER L M. Spatial transcriptomics in cancer research and potential clinical impact: a narrative review[J/OL]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(6): 296[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38850363/>. DOI:10.1007/s00432-024-05816-0.
- [171] LIM H J, WANG Y, BUZDIN A, *et al.* A practical guide for choosing an optimal spatial transcriptomics technology from seven major commercially available options[J/OL]. *BMC Genomics*, 2025, 26(1): 47[2025-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39833687/>. DOI:10.1186/s12864-025-11235-3.
- [172] MILOSEVIC V. Different approaches to imaging mass cytometry data analysis[J/OL]. *Bioinform Adv*, 2023, 3(1): vbad046[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37092034/>. DOI: 10.1093/bioadv/vbad046.
- [173] RODRIQUES S G, STICKELS R R, GOEVA A, *et al.* Slide-seq: a scalable technology for measuring genome-wide expression at high spatial resolution[J]. *Science*, 2019, 363(6434): 1463-1467. DOI:10.1126/science.aaw1219.
- [174] PAPALEXI E, SATIJA R. Single-cell RNA sequencing to explore immune cell heterogeneity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(1): 35-45. DOI:10.1038/nri.2017.76.
- [175] CABRITA R, LAUSS M, SANNA A, *et al.* Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 561-565. DOI:10.1038/s41586-019-1914-8.
- [176] SEWELL A K. Why must T cells be cross-reactive? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(9): 669-677. DOI:10.1038/nri3279.
- [177] LIU B X, GREENWOOD N F, BONZANINI J E, *et al.* Design of high specificity binders for peptide-MHC- I complexes[J/OL]. *bioRxiv*, 2024: 2024.11.28.625793[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651227/>. DOI:10.1101/2024.11.28.625793.
- [178] JOHANSEN K H, WOLFF D S, SCAPOLO B, *et al.* De novo-designed pMHC binders facilitate T cell-mediated cytotoxicity toward cancer cells[J]. *Science*, 2025, 389(6758): 380-385. DOI: 10.1126/science.adv0422.
- [179] HOUSEHOLDER K D, XIANG X Y, JUDE K M, *et al.* De novo design and structure of a peptide-centric TCR mimic binding module[J/OL]. *bioRxiv*, 2025: 2024.12.16.628822 [2025-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39763827/>. DOI:10.1101/2024.12.16.628822.
- [180] LEKO V, ROSENBERG S A. Identifying and targeting human tumor antigens for T cell-based immunotherapy of solid tumors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 454-472. DOI:10.1016/j.ccell.2020.07.013.
- [181] TRAN E, AHMADZADEH M, LU Y C, *et al.* Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers[J]. *Science*, 2015, 350(6266): 1387-1390. DOI:10.1126/science.aad1253.
- [182] SMITH K N, LLOSA N J, COTTRELL T R, *et al.* Persistent mutant oncogene specific T cells in two patients benefiting from anti-PD-1[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 40[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30744692/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0492-x.
- [183] PARKHURST M R, ROBBINS P F, TRAN E, *et al.* Unique neoantigens arise from somatic mutations in patients with gastrointestinal cancers[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(8): 1022-1035. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-1494.
- [184] GUEDAN S, RUELLA M, JUNE C H. Emerging cellular therapies for cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 145-171. DOI:10.1146/annurev-immunol-042718-041407.
- [185] REITER J G, BARETTI M, GEROLD J M, *et al.* An analysis of genetic heterogeneity in untreated cancers[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(11): 639-650. DOI:10.1038/s41568-019-0185-x.
- [186] HSIUE E H, WRIGHT K M, DOUGLASS J, *et al.* Targeting a neoantigen derived from a common TP53 mutation[J/OL]. *Science*, 2021, 371(6533): eabc8697[2025-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33649166/>. DOI:10.1126/science.abc8697.
- [187] MARTY R, KAABINEJADIAN S, ROSSELL D, *et al.* MHC- I genotype restricts the oncogenic mutational landscape[J]. *Cell*, 2017, 171(6): 1272-1283.e15. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.050.

[收稿日期] 2025-07-28

[修回日期] 2025-10-24

[本文编辑] 黄静怡