癌症 mRNA 疫苗的研究现状、挑战及展望

孟文君, 彭星辰

四川大学华西医院肿瘤中心生物治疗科, 四川 成都 610041

通信作者: 彭星辰, E-mail: pxx2014@scu.edu.cn

摘要: 经过多年发展, 癌症疫苗逐渐成为肿瘤免疫治疗的重要组成部分, 并且在当今时代的背景下呈现出更加迅猛的发展势头。随着信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 技术在新型冠状病毒疫苗中取得的成功, 癌症 mRNA 疫苗的研发与应用也重新成为科研人员和临床医师关注的焦点。近年来, 基于癌症 mRNA 疫苗的临床研究更是层出不穷, 并且在许多肿瘤患者中证明了其可行性与有效性。本文将从癌症 mRNA 疫苗的优势、研究与应用现状、局限及挑战这几个方面进行评述。

关键词: 癌症疫苗; mRNA 疫苗; 免疫治疗

Research status, challenges, and prospects of mRNA-based cancer vaccine

Meng Wenjun, Peng Xingchen

Department of Biotherapy, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding to: Peng Xingchen, E-mail: pxx2014@scu.edu.cn

Abstract: After years of development, cancer vaccines have gradually become an important part of tumor immunotherapy, and have shown a more rapid developing momentum under the background of the current era. With the success of messenger RNA (mRNA) technology in COVID-19 vaccines, the development and application of mRNA-based cancer vaccines have once again become the focus of researchers and clinicians. In recent years, clinical studies related to mRNA-based cancer vaccines have emerged in an endless stream, and have proved their feasibility and effectiveness in multiple kinds of malignant tumors. This article reviews the advantages, research and application status, limitations and challenges of mRNA-based cancer vaccines.

Key words: cancer vaccine; mRNA vaccine; immunotherapy

癌症种类繁多, 一直是危害人类健康的最主要疾病之一。手术和放化疗目前仍是治疗各类癌种的支柱方法, 特别是手术仍是多数实体恶性肿瘤的根治性治疗手段, 但靶向治疗和免疫治疗的革命性发展也正逐渐改变人们对于癌症治疗的传统观念。目前, 全球每年约有 2 千万新发癌症病例, 每年约有 1 千万例因癌症死亡, 严重程度仅次于心血管疾病^[1]。自 2020 年来, 新型冠状病毒的大流行导致许多癌症患者诊治的延误, 因此实际癌症病例数量远不止于此; 但近年来持续的疫情也加速推动了新型冠状病毒疫苗(简称新冠疫苗)的探索与应用, 并直接或间接促进了癌症疫苗的发展^[1-3]。在此背景下信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 技术在

新冠疫苗中取得了较大进展。癌症 mRNA 疫苗的研发重新成为关注焦点^[4]。随着对癌症 mRNA 疫苗的认识和研究逐渐深入, 这类疫苗正逐步应用于各类癌种, 获得越来越好的疗效。

1 癌症 mRNA 疫苗的定义和原理

癌症疫苗经过多年发展, 已经成为肿瘤免疫治疗的重要组成部分, 而且逐渐从最初的预防性目的的发展到了如今的治疗性目的。治疗性的癌症疫苗通过刺激机体里专门针对肿瘤特异性抗原的适应性免疫系统, 增强并维持特定的 T 细胞反应, 并将肿瘤与机体免疫系统之间的竞争倒向免疫系统, 从而实现对肿瘤生长的控制, 并最终将其清除^[5]。

肿瘤特异性抗原可由多种候选疫苗平台加工,包括 DNA、RNA、蛋白/多肽、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、干细胞、肿瘤细胞及病毒载体等^[6-7]。以上述不同的抗原或抗原成分为基础,就可制备成相应的癌症疫苗,再导入人体内刺激机体免疫系统产生对这些抗原的免疫反应,从而攻击和杀死肿瘤细胞。其中,癌症 mRNA 疫苗是将编码肿瘤相关或者肿瘤特异性抗原的 mRNA 通过诸如脂质纳米颗粒等递送系统包装后,递送入人体细胞质内,或者不经递送系统直接导入体内,经过翻译和修饰,产生功能齐全的蛋白质,并表达于细胞表面,同时激活体液免疫和细胞免疫并产生免疫保护,从而诱导或增强抗肿瘤免疫作用^[7-8]。

2 癌症 mRNA 疫苗的优势

2.1 总体安全性较高 RNA 类核酸进入人体后在 2~3 d 可被自然降解,且与基于 DNA 的疫苗比较更具安全优势,因为其不进入细胞核,不与人类基因组整合,避免了插入突变的风险;并且,通过适当的纯化和掺入修饰技术,可使 mRNA 递送系统所致炎症反应降低,从而进一步增强 mRNA 疫苗的安全性^[9]。

2.2 生产较便捷 与目前的许多其他疫苗接种策略(如 DNA 疫苗等)比较, mRNA 疫苗的制造不需要细胞培养,避免了污染的风险^[10]。另外 mRNA 疫苗直接通过体外转录,生产速度更快,成本更低^[7,11],在新型冠状病毒大流行期间发挥重要作用。因此 mRNA 疫苗有望成为经济条件往往较差的癌症患者的福音。

2.3 可与免疫药物联合应用增强疗效 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是最常用的肿瘤免疫治疗药物。ICIs 是一类可针对体内免疫细胞或肿瘤细胞表面特定受体的单克隆抗体,使肿瘤细胞诱导的宿主细胞毒性 T 淋巴细胞失活,从而产生抗肿瘤效应。但由于免疫逃逸,多数癌症患者仍在数年后产生疾病进展^[12-14]。在这种情况下, mRNA 疫苗与 ICIs 联用可发挥逆转耐药途径的作用,有望成为 ICIs 强有力的辅助,更有利于对患者实施精准治疗和个体化治疗^[15]。

3 癌症 mRNA 疫苗的研究和应用现状

癌症 mRNA 疫苗的可行性于 20 世纪 90 年代中期在体内外实验中首次得到证实^[7]。此后,与癌症 mRNA 疫苗相关的临床研究层出不穷,现阶段

其临床研究的数量已占 mRNA 疫苗研究总数的四分之一,但目前癌症 mRNA 疫苗的临床试验仍基本停留在 I 期或 II 期,发展速度较慢^[9,16]。笔者分别在 ClinicalTrials.gov 和中国临床试验注册中心(ChiCTR)检索癌症 mRNA 疫苗的相关内容,对目前癌症 mRNA 疫苗相关的临床试验进行统计(检索时间为 2023 年 5 月 10 日)。在 ClinicalTrials.gov 共检索到 64 项癌症 mRNA 疫苗相关临床试验,均为 I 期或 II 期试验,其中中国有 11 项。在 ChiCTR 中检索到 5 项癌症 mRNA 疫苗相关临床试验,均为 I 期试验或探索性研究/预试验,并在持续招募患者中。

这其中比较引人注目的是在 ClinicalTrials.gov 中注册的 KEYNOTE-942 试验(NCT03897881)^[17]。该项 IIb 期临床研究是利用 mRNA-4157/V940 疫苗联合程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)作为辅助治疗手段,用于术后的具有高复发风险的中晚期黑色素瘤患者。该研究已经取得良好的结果。数据显示,与仅给予帕博利珠单抗的患者比较,接受 mRNA 疫苗联合帕博利珠单抗的患者疾病复发风险降低 44%。因此在 2023 年 2 月,该 mRNA 疫苗联合 PD-1 抑制剂作为辅助治疗有高危复发风险的黑色素瘤的新方法,获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)认证。这是全球首个获此认证的癌症 mRNA 疫苗,也使 mRNA 疫苗在抗肿瘤领域有了质的突破,预计该疫苗的 III 期临床试验也将随之启动,并应用于其他癌种。

4 癌症 mRNA 疫苗的局限和挑战

4.1 保存条件较苛刻 RNA 本身是一种不稳定的分子,因为核糖上存在羟基,这使得环境中的生物核酸酶能轻易将其裂解。冷冻状态下 RNA 稳定性显著增高,例如目前新型冠状病毒 mRNA 疫苗在 -80℃ 下储存时可保持稳定活性,但储存成本太大,对经济欠发达地区不友好^[9]。另外,诸如脂质纳米颗粒等载体类保护剂最多也只能将其保存 3 个月^[18];鱼精蛋白也可使 mRNA 免受酶类降解,但可能会增加其翻译难度,影响作用效果^[19-20]。因此,对于疫苗递送系统和保护制剂的研发也应当与 mRNA 疫苗本身的研发同步进行。

4.2 单用抗肿瘤作用较低 由于稳定性较差、肿瘤特异性抗原免疫耐受性强和肿瘤细胞的异质性等原因,癌症 mRNA 疫苗本身的抗肿瘤作用难以有质的提高,这也导致其临床研究发展缓慢,难以

迅速推广。另外，晚期肿瘤的免疫微环境往往具有高度免疫抑制作用，可能也是单用 mRNA 疫苗效果不佳的原因之一^[10]。但与 ICI 联合使用也会产生许多问题：ICI 类药物多依赖国外进口，价格昂贵，且适应证少；患者往往对该类新事物具有抵触心理等。这些都是疫苗研发与推广路上的阻碍。

4.3 缺乏长期试验结论 虽然癌症 mRNA 疫苗在诸多短期试验中所表现出的有效性及安全性较高，但缺乏长期研究结果所提供的证据，成为常规治疗手段的道路还很漫长。并且有报道称，某些 mRNA 疫苗可能与导致一些罕见且致命的血栓形成事件有关，因此不能忽视对用药安全的观测^[9]。正因为目前对于 mRNA 疫苗长期安全性缺乏认识，其与 ICI 甚至是放化疗的联合的耐受性如何以及对患者的生存质量有无影响等这些疑问仍有待回答。另外，癌症 mRNA 疫苗的最佳给药途径也没有最终共识，不同的给药途径会决定 mRNA 的分布并影响疫苗的效能。皮内/皮下注射、鼻内给药、瘤内注射和肌肉注射等都可作为 mRNA 疫苗的给药途径。新型冠状病毒 mRNA 疫苗一般都是肌肉注射，但在治疗性癌症 mRNA 疫苗中最常见的给药途径为静脉注射，不同注射方法各有利弊^[10,21]。因此这些问题同样需要长期的临床观察，以达成指南性的用药经验。

5 总结与展望

随着 mRNA 疫苗的问世与发展以及癌症对于人类健康的持续危害，对于新的癌症 mRNA 疫苗的迫切需求会不断增加。可以预期的是，在全世界大力开发新冠疫苗的当前，研究者从中吸取的经验教训可以用来进一步推动基于 mRNA 疫苗的癌症免疫治疗的改进与创新。在时代背景下，目前全球范围内对癌症 mRNA 疫苗的研究都投入了大量资金，mRNA 疫苗的结构、稳定性和递送系统都在不断优化，加之潜在受众庞大，该领域必定会有更进一步的发展。基于目前肿瘤免疫治疗的现状以及 mRNA 疫苗的局限性，未来的研究应主要集中在研发 mRNA 疫苗的最佳保存载体、优化免疫佐剂、联合给药方案、简化给药方法和提高转化效率以增强靶向性，从而提高其抗肿瘤作用。

参考文献：

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.

[2] Sharpless NE. COVID-19 and cancer[J]. *Science*, 2020, 368(6497): 1290.

[3] Pushparajah D, Jimenez S, Wong S, et al. Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 170: 113–141.

[4] Tan HC, Yu T, Liu CH, et al. Identifying tumor antigens and immuno-subtyping in colon adenocarcinoma to facilitate the development of mRNA vaccine[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(23): 4656–4672.

[5] Yuan Y, Gao F, Chang Y, et al. Advances of mRNA vaccine in tumor: a maze of opportunities and challenges[J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 6.

[6] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines—a new era in vaccinology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(4): 261–279.

[7] Beck JD, Reidenbach D, Salomon N, et al. mRNA therapeutics in cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 69.

[8] Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics: developing a new class of drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(10): 759–780.

[9] Karam M, Daoud G. mRNA vaccines: past, present, future[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(4): 491–522.

[10] Lorentzen CL, Haanen JB, Met Ö, et al. Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): e450–458.

[11] Cafri G, Gartner JJ, Zaks T, et al. mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5976–5988.

[12] Barbier AJ, Jiang AY, Zhang P, et al. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(6): 840–854.

[13] Bafaloukos D, Gazouli I, Koutserimpas C, et al. Evolution and progress of mRNA vaccines in the treatment of melanoma: future prospects[J]. *Vaccines*, 2023, 11(3): 636.

[14] Haihe Y, El Hussein Z, El Sayed R, et al. Resisting resistance to immune checkpoint therapy: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6176.

[15] Bernardo M, Tolstykh T, Zhang YA, et al. An experimental model of anti-PD-1 resistance exhibits activation of TGFβ and Notch pathways and is sensitive to local mRNA immunotherapy[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1881268.

[16] Gote V, Bolla PK, Kommineni N, et al. A comprehensive review of mRNA vaccines[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):

2700.
 [17] mRNA vaccine slows melanoma recurrence[J]. Cancer Discov, 2023, Epub ahead of print.
 [18] Zhao PX, Hou XC, Yan JY, et al. Long-term storage of lipid-like nanoparticles for mRNA delivery[J]. Bioact Mater, 2020, 5(2): 358-363.
 [19] Petsch B, Schnee M, Vogel AB, et al. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection[J]. Nat Biotechnol, 2012, 30(12): 1210-1216.
 [20] Stitz L, Vogel A, Schnee M, et al. A thermostable messenger RNA based vaccine against rabies[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(12): e0006108.
 [21] Thomas KS. Intramuscular injections for COVID-19 vaccinations[J]. J Nucl Med Technol, 2021, 49(1): 11-12.
 (收稿日期: 2023-05-11)

第十二届《实用肿瘤杂志》编辑委员会名单

(以姓名汉语拼音为序)

特聘荣誉主编

郑 树

特聘荣誉编委

曹雪涛 董志伟 樊代明 高永良 高玉堂 黄 强 李民驹 廖美琳 林茂芳 刘银坤 陆道培
 莫善兢 彭淑牖 钱可大 邱蔚六 石一复 孙 燕 汤钊猷 万德森 王红阳 吴金民 徐少明
 杨迪生 余 海 余应年 郁宝铭 曾益新 张汝刚 张肇达 章士正 赵家宏

主 编

张苏展

常务副主编

袁 瑛

副 主 编

来茂德 秦叔逵 邵志敏 孙伟劲(美国) 徐瑞华

编辑委员

蔡 宇 蔡 真 曹 江 晁 明 陈 功 陈 坤 陈丽荣 陈 铭 陈清勇 陈雪琴 陈益定
 成 远 邓甬川 丁克峰 方维佳 房雪峰 傅小龙 葛明华 顾艳宏 郭剑明 郭元彪 郝春芳
 何 健 洪德飞 胡 跃 黄 建 黄忠诚 江泽飞 蒋敬庭 李 峰 李 健 李 进 梁建伟
 梁 军 梁志清 廖 琼 林 秣 刘红利 刘陶文 刘学明 刘颖斌 刘 云 楼文晖 陆 舜
 马胜林 毛伟敏 牛晓辉 潘文胜 彭 敏 钦伦秀 邱 萌 屈晓燕 任国平 沈 虹 盛伟琪
 盛锡楠 苏春霞 苏家明 孙立峰 孙凌宇 王风华 王海涛 王军梅 王理伟 王六红 王青青
 王晓稼 王 新 王 屹 魏启春 吴 斌 吴 明 夏景林 肖 乾 谢立平 熊 斌 徐云华
 许晶虹 薛卫成 杨 飞 杨建华 杨邵瑜 叶招明 殷咏梅 余英豪 曾昭冲 张 宏 张敬东
 张 俊 张小田 张智慧 赵春雷 赵银龙 郑昌成 周彩存 周海燕 周建军 周水洪 周宇红
 朱 辉 朱 骥 朱益民