

新抗原 mRNA 肿瘤疫苗在中枢神经系统肿瘤治疗中的研究进展

苏桐

(中国生物技术股份有限公司, 北京 100024)

【摘要】中枢神经系统肿瘤的发病机制较为复杂,其存在巨大的异质性以及遗传物质不稳定性,呈浸润性生长,且与周围正常脑组织没有清晰的边界,中枢神经系统肿瘤处于脑实质功能区,所以在临床治疗时无法彻底将肿瘤全部清除,应予以有效的辅助治疗方式。现如今, mRNA 肿瘤疫苗是肿瘤免疫治疗的主流研究方向之一,其具有获取容易、稳定性较好、更为安全可靠等特点,逐渐成为抗中枢神经系统肿瘤的重要免疫治疗方式。本研究针对新抗原 mRNA 肿瘤疫苗的研究进展及其在中枢神经系统肿瘤治疗中的研究现状展开综述,为后续的研究方向提供新思路以及新方法。

【关键词】新抗原; mRNA 肿瘤疫苗; 中枢神经系统肿瘤; 肿瘤治疗

中枢神经系统肿瘤是临床神经外科较为常见的一种疾病,其包括良性肿瘤以及恶性肿瘤,尤其胶质瘤在恶性肿瘤中占比约 50% ~ 70%,严重影响患者的生命安全^[1-2]。近年来我国医疗技术发展迅速,但目前仍未有有效的医疗技术治疗中枢神经系统恶性肿瘤。虽然手术作为治疗中枢神经系统肿瘤的主要方式,可延长患者的生存时间,但是无法将肿瘤细胞彻底清除,病情易反复发作^[3-4]。尽管放化疗配合手术治疗可缓解患者的临床症状,但患者的耐药性较差,易出现放化疗风险,致使治疗效果甚微^[5-6]。因此,予以有效的个体化高效分子靶向治疗手段对中枢神经系统肿瘤患者至关重要。

现阶段分子生物学技术发展迅速,在中枢神经系统肿瘤中免疫治疗优势逐渐突出,特别是对于细胞程序性死亡配体 1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 等免疫检查点阻断疗法临床应用成功,促使肿瘤免疫治疗取得进一步发展^[7-8]。治疗性肿瘤疫苗是肿瘤免疫治疗的关键部分,在治疗实体瘤中作用突出,受到人们的普遍关注。王艳梅等^[9]在相关研究中指出,体细胞突变产生的肿瘤新抗原由于没有经历胸腺选择过程,使得肿瘤新抗原具有高免疫原性的特点,促使人体出现免疫反应,其可作为肿瘤疫苗制备的首要选择。在国外学者^[10]的研究中显示, RNActive[®] 疫苗(一种 mRNA 肿瘤疫苗) CV9201 能够促使部分非小细胞肺癌患者的特异性免疫应答率和生存周期增加或者延缓。综合上述研究结果可知,针对实体瘤患者,临床使用 mRNA 肿瘤疫苗切实可行,其可作为抗中枢神经系统肿瘤的一种治疗措施。故对于中枢神经系统肿瘤,深入探讨新抗原 mRNA 肿瘤疫苗治疗该疾病的研究进展,并进行综述。

1 新抗原

机体出现肿瘤癌变,由于遗传不稳定性的特征致使其在非编码区、编码区发生基因突变,对于编码区 DNA 的变化为基因融合、非同义突变、突变框架等,在编码区 DNA 的变化会使氨基酸序列改变,并产生 2 ~ 20 个氨基酸残

基组成的短肽,即称为新抗原^[11-12]。部分新抗原可以进入内质网,并装载到相容性复合体 I,含有多肽的相容性复合体 I 可以经高尔基体达到机体细胞膜,进而出现抗原,且能够被 CD8⁺ T 细胞中的受体有效识别,激活细胞毒性 T 细胞,使其起到巨大的肿瘤杀伤效果^[13-14]。

肿瘤免疫治疗可以激活机体抗肿瘤免疫反应,发挥肿瘤杀伤作用,彻底杀死机体癌细胞。在肿瘤细胞内肿瘤相关抗原的表达水平较高,而在正常细胞内几乎没有肿瘤相关抗原,机体免疫细胞可以有效对肿瘤相关抗原进行识别,使机体免疫系统激活,进而消除机体肿瘤细胞^[15-16]。但是神经中枢以及外周免疫耐受机制会影响肿瘤相关抗原,靶向肿瘤相关抗原能够使机体产生免疫毒性。但是新抗原作为机体肿瘤细胞内的特异性抗原,其免疫原性以及异质性较强,不会被神经中枢耐受影响消除^[17]。所以,新抗原属于治疗性肿瘤疫苗,可以刺激新抗原的活性,以机体肿瘤细胞的突变状况为依据,研制有效的合成新抗原药物,促使免疫系统激活,起到抗中枢神经系统肿瘤的目的消除^[18]。异柠檬酸脱氢酶 1 型是中枢神经系统肿瘤的特异性分子标志物,机体免疫系统可以有效识别特异性新抗原,且促使 CD4⁺ T 辅助细胞 -1 出现反应。周亮等^[19]在研究中表明,前列腺癌患者使用 mRNA 肿瘤疫苗可以发挥免疫原性以及耐受性,提高其免疫应答,促使其生存时间明显延长。潘燕平等^[20]在相关研究中指出, mRNA 疗法作为一种较为新兴的基因疗法,可以修复基因缺陷性疾病或者组织,能够在从肿瘤细胞系或者机体肿瘤组织中提取总 mRNA,肿瘤抗原 mRNA 也可以在体外人工合成,且 mRNA 肿瘤疫苗可以从患者外周血提取 DCs 以及直接原位注射 mRNA 疫苗。

2 新抗原的识别与预测

新抗原具有高度的个体特异性,其鉴定可能与肿瘤细胞的质量、测序深度等因素有关。首先正常细胞与肿瘤细胞的 DNA 由高通量测序技术进行比对,但肿瘤细胞存在无义突变以及非编码突变,较为复杂,无法有效将突变蛋

白的 DNA 突变序列筛选出来。近年来我国测序技术、生物信息学算法快速发展,进而改善新抗原预测与识别技术,可以更准确、快速的对信息进行识别、筛查,且突变是否形成新抗原受多种因素的影响^[21]。新抗原的预测在临床应对可表达的基因组突变进行快速识别,并注意机体肿瘤相容性复合体类型的分子信息。

3 新抗原 mRNA 肿瘤疫苗的优势

肿瘤疫苗相较于普通的预防性疫苗比较效果更为突出,可将机体免疫系统激活,清除肿瘤细胞。机体正常细胞和肿瘤细胞的靶抗原表达的不同影响肿瘤疫苗的临床疗效。新抗原可以提高机体抗肿瘤免疫反应,尽可能减少对机体免疫功能的影响^[22]。对于弥漫性星形细胞瘤,基因突变会产生致癌代谢物 2- 羟基戊二酸,提高机体细胞内遗传不稳定性,发生蛋白突变,致使细胞恶性转化。现阶段医学研究人员可以通过测序技术、生物信息学算法对新抗原进行识别,具有预测相容性复合体亲和力,进而设计具有针对性的治疗策略。医学研究人员研制出基因组疫苗、肿瘤细胞疫苗以及树突状细胞疫苗等, mRNA 肿瘤疫苗较其他疫苗比较:① mRNA 肿瘤疫苗内的 mRNA 序列修改更为简单,能够对需要的蛋白质进行编码。②以往的肽疫苗成本更高, mRNA 肿瘤疫苗成本更低。③ mRNA 能够避免基因缺失以及插入突变。④ mRNA 肿瘤疫苗具有佐剂特性,能够促使机体免疫原性增强,产生免疫反应。

4 新抗原 mRNA 肿瘤疫苗面临的严峻形势

在张娜^[23]的研究中表明,对于含有新抗原的疫苗,全部患者使用后出现 T 细胞的有关反应。在荀晓东^[24]的研究中显示,单核细胞来源的树突状细胞使用编码新抗原的 mRNA 进行转染,对正常细胞内的 CD8⁺ T 细胞进行激活,且肿瘤宿主免疫抑制环境不会影响该细胞。但既往研究指出,胶质瘤属于中枢神经系统肿瘤之一,其肿瘤生长速度较快,病情发展迅速,由于部分胶质瘤中新抗原数量不足,使得免疫疗法对胶质瘤的治愈率较低。中枢神经系统肿瘤内的新抗原数量、表达、免疫学特征等存在差异,因免疫监视的影响,会因时间推移促使新抗原的数量、表达水平的降低,进而利于中枢神经系统肿瘤细胞出现免疫逃逸,该情况会对肿瘤疫苗起到阻碍作用。机体内肿瘤细胞具有抗原丢失、免疫逃逸机制、突变景观等作用,会对肿瘤微环境中的 T 细胞产生影响。肿瘤微环境是中枢神经系统肿瘤细胞发生、增殖、转移的内部环境,中枢神经系统肿瘤具有免疫抑制微环境的特点,其特点可对免疫系统介导的抗肿瘤反应产生抑制作用,对肿瘤疫苗的疗效产生影响^[25-26]。在免疫微环境中,机体的中枢神经系统为免疫性静止状态,且外周免疫细胞因血脑屏障不能进入脑部。此外,脑部遇到危险信号,外周免疫细胞通过血脑屏障能够

产生大量的炎症因子,成为免疫治疗中枢神经系统肿瘤的重要条件。中枢神经系统肿瘤微环境具有免疫抵抗可对免疫治疗产生抵抗作用,进而对新抗原 mRNA 肿瘤疫苗产生影响。与正常群体比较, mRNA 肿瘤疫苗能够对机体外显子测序,通过取得的新生抗原序列设计 mRNA,并输送到肿瘤细胞,产生特异性的抗原^[27]。机体的免疫系统对具有相同抗原决定簇的新生抗原进行识别,起到免疫应答反应。顾盼盼等^[28]在相关研究中显示, mRNA 具有较高的安全性,不会产生感染或者癌变风险,利用序列优化、载体修饰途径可以使 mRNA 具有较高的稳定性,且在短期便可合成 mRNA,药物研制时间更短。随着我国医学技术的不断发展与成熟, mRNA 技术优于多肽类疫苗,其联合免疫疗法可以长期进行,且更为安全、有效,在治疗恶性程度极高的脑胶质母细胞瘤中具有较高的应用价值。并且不同形式的肿瘤抗原可以诱导抗肿瘤 T 淋巴细胞反应,起到相互补充的作用,进而提高肿瘤治疗性疫苗的疗效。同时基于 TriVac 技术的肿瘤抗原修饰技术表现出良好的安全性,在患者体内诱导出强大的抗肿瘤特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞反应。另外我国 mRNA-DC 肿瘤疫苗的研发进度已处于和国际巨头相当的水平,据国家药品监督管理局药品评审中心官网信息显示,启辰生生物科技(珠海)有限公司的靶向 Survivin mRNA-DC 细胞注射液临床试验申请(IND)已获受理,成为国内首个获得受理的脑胶质母细胞瘤治疗性 mRNA 疫苗^[29-30]。

在机体肿瘤中中枢神经系统肿瘤所占比例为 1.4% 左右,其位于机体内最为重要的组织器官,与其他部位的肿瘤比较,中枢神经系统肿瘤具有较高的致死率和致残率。靶向新抗原的 mRNA 肿瘤疫苗不会对正常细胞产生影响,促使机体肿瘤特异性 T 细胞起到抗肿瘤作用,对机体免疫系统进行激活,实现个性化的免疫治疗的目的。mRNA 肿瘤疫苗在以往研究中取得良好的预期效果,延缓患者的生命周期,具有明显的安全性与诱导功能。临床医学研究人员应逐步对肿瘤细胞的免疫抑制、逃逸、抵抗机制进行探讨,通过多次测试以及完善,从而设计科学、有效的免疫治疗方案,对治疗中枢神经系统肿瘤患者具有重要意义。

参考文献

- [1] Nguyen T, Camboni A, Masciangelo R, et al. Investigation of malignant cells in ovarian tissue from a patient with central nervous system primitive neuroectodermal tumor relapse after ovarian tissue transplantation[J]. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2021, 100 (3): 555-556.
- [2] Belcher SM, Burton CC, Cookman CJ, et al. Estrogen and soy isoflavonoids decrease sensitivity of medulloblastoma and central nervous system primitive neuroectodermal tumor cells to chemotherapeutic

cytotoxicity[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2017, 18 (1): 63.

[3] Justin O. Ho, M.D. Prevalence of central nervous system infections and short term post-operative outcomes of children with brain tumor in university of the Philippines—Philippine general hospital a five-year retrospective descriptive study[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2017, 21 (1): 80.

[4] 舒文静, 彭军, 江高峰. 诱导多能干细胞在神经系统肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24 (5): 449-454.

[5] 姚菁菁, 李云涛. 磁流体热疗在中枢神经系统部分恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47 (4): 449-452.

[6] Tekin HG, Karaolu P, Bolat E. A rare central nervous system tumor of childhood with spongiform appearance on brain magnetic resonance imaging; primary diffuse leptomeningeal oligodendrogliomatosis[J]. Neurocinigia (Asturias, Spain), 2021, 33 (4): 190-194.

[7] 王雪春, 朱影, 黄常新. 基于肿瘤新生抗原的抗肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 中国现代医生, 2022, 60 (12): 188-191, 196.

[8] Moore KJ, Moertel CL, Williams LA. Minority children experience a higher risk of death from many central nervous system tumor types even after accounting for treatment received: A National Cancer Database analysis[J]. Cancer, 2022, 128 (8): 1605-1615.

[9] 王艳梅, 陈坤, 曲春枫. 肿瘤疫苗的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41 (6): 683-689.

[10] Hong HS, Koch SD, Scheel B, et al. Distinct transcriptional changes in non-small cell lung cancer patients associated with multi-antigenic RNActive® CV9201 immunotherapy[J]. Oncoimmunology, 2016, 5 (12): 1249560.

[11] Chang CC, Dinh TK, Lee YA, et al. Nanoparticle Delivery of MnO₂ and Anti-angiogenic Therapy to Overcome Hypoxia-Driven Tumor Escape and Suppress Hepatocellular Carcinoma[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12 (40): 44407-44419.

[12] 金喆彤, 芮雪, 姜侯喆, 等. mRNA疫苗非病毒载体递送系统研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42 (9): 58-66.

[13] Sakuraba A, Luna A, Micic D. Serologic Response to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2022, 162 (1): 88-108.

[14] 陈彦, 孙英. mRNA疫苗研究进展——2021年拉斯克奖临床医学研究奖[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42 (5): 893-899.

[15] Lauruschkat CD, Wurster S, Page L, et al. Susceptibility of *A. fumigatus* - specific T - cell assays to pre - analytic blood storage and PBMC cryopreservation greatly depends on readout platform and

analytes[J]. Mycoses, 2018, 61 (8): 549-560.

[16] 杨帆, 张剑宁. 脑脊液生物学标志物在中枢神经系统恶性肿瘤诊断中的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (8): 878-880, 884.

[17] 胡天天, 邱戊旦, 张熾, 等. 基于肿瘤新生抗原的个体化癌症疫苗治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (19): 3495-3499.

[18] Gadde R, Arora K, Felicella MM, et al. Cystic Trophoblastic Tumor in a Primary Central Nervous System Post-Chemotherapy Germ Cell Tumor: The First Case Report[J]. Int J Surg Pathol, 2020, 28 (8): 925-928.

[19] 周亮, 邓军洪, 杨柳平, 等. Axin, β -catenin 基因在前列腺癌组织中的表达及意义[J]. 中国男科学杂志, 2011, 25 (2): 4.

[20] 潘燕平, 张昊, 向虹, 等. mRNA疗法在肿瘤免疫治疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46 (3): 154-158.

[21] 唐静. 乳腺癌中循环肿瘤细胞侵袭及转移中神经系统研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51 (13): 2321-2325.

[22] 赵星, 顾杨卓, 宋相容. mRNA致敏的树突状细胞用于肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 药学报, 2019, 54 (10): 1818-1823.

[23] 张娜. T细胞胸腺发育及抗病毒应答的初步探究; NCoR1在胸腺发育中作用的初步探究及手足口病患者CD4⁺T细胞应答的初步探究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2015.

[24] 荀晓冬. 高表达COX-2的肝细胞癌通过M2型巨噬细胞促进CD8⁺T细胞衰竭及人诱导多潜能干细胞来源1型常规树突状细胞构建和分化方案优化的研究[D]. 北京: 北京大学医学部, 2021.

[25] Sali AP, Chaubey V, Kodare D, et al. The Rare Phenomenon of Loss of INI1 Expression at Recurrence/Progression of Primary Central Nervous System Tumors: Report of 3 Cases[J]. Int J Surg Pathol, 2020, 28 (3): 341-347.

[26] 郭旭, 朴浩哲, 隋锐, 等. 微小RNA-106b在中枢神经系统肿瘤中调控作用研究进展[J]. 临床军医杂志, 2022, 50 (8): 875-877, 880.

[27] 马小军, 刘尚禹. miRNAs在儿童中枢神经系统常见恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46 (2): 234-236, 封3.

[28] 顾盼盼, 高彤, 刘永军, 等. 纳米递送系统在mRNA肿瘤疫苗中的研究进展[J]. 药学报, 2022, 57 (8): 2327-2333.

[29] 褚雁鸿, 刘芹, 刘宝瑞. 新抗原: 开启肿瘤治疗性疫苗的新时代[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4 (12): 6-13.

[30] 杨海涛. mRNA肿瘤疫苗研发的挑战和前景展望[J]. 药学报, 2022, 46 (5): 339-346.