

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.004

· 专家论坛(专题) ·

## 个体化新抗原疫苗临床转化的机遇与挑战

周炜均, 李玉华(南方医科大学 珠江医院 血液内科, 广东 广州 510282)

**[摘要]** 肿瘤疫苗(tumor vaccine)作为一种举足轻重的免疫疗法,已日益在恶性肿瘤治疗中显示其重要价值。然而,针对肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的传统疫苗由于免疫耐受、诱发自身免疫疾病的风险,难以在临床大规模推广。来源于肿瘤体细胞突变、异于正常细胞的新抗原(neoantigen)近年来被认为是理想的疫苗靶点。在测序的基础上发展而来的个体化新抗原疫苗(personalized neoantigen vaccine)特异性靶向新抗原,有望成为精准治疗肿瘤的重要突破口。本文围绕个体化新抗原疫苗的概念、特点、制备流程及临床试验等方面的研究进展进行详细阐述,并对其临床转化面临的机遇与挑战作一展望。

**[关键词]** 肿瘤;免疫治疗;新抗原;疫苗;精准治疗;特异T细胞

**[中图分类号]** R730.5; R392.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)01-0016-06

## Clinical transformation of personalized neoantigen vaccine: opportunities and challenges

ZHOU Weijun, LI Yuhua (Department of Hematology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong, China)

**[Abstract]** As one of the pivotal immunotherapies, tumor vaccine has increasingly shown its benefits in the treatment of malignant tumors. However, traditional vaccines targeting tumor associated antigen (TAA) are difficult to be promoted on a large scale in clinic, due to immune tolerance and the risk of inducing autoimmune disease. Neoantigen, which doesn't present in normal cells and originates from tumor somatic mutations, is considered as ideal target for vaccines recently. Personalized neoantigen vaccine developed on the basis of sequencing, which specifically targets neoantigens, is expected to become an important breakthrough in precision medicine of cancer. This paper will elaborate on the concept, characteristics, preparation process and clinical trials of personalized neoantigen vaccine, and we will also discuss the opportunities and challenges that might be encountered during its clinical transformation.

**[Key words]** tumor; immunotherapy; neoantigen; vaccine; precision medicine; specific T cell

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(1): 16-21. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.004]



李玉华, 博士、主任医师、教授、博士生导师。现任南方医科大学珠江医院血液内科主任, 中国研究型医院学会血液病精准诊疗专业委员会常委、中国人类遗传资源管理专家, 广东省女医师协会血液病学专业委员会主任委员、省医师协会血液学分会副主任委员、省免疫学会临床免疫学专业委员会副主任委员、主要从事肿瘤生物治疗研究, 在单倍体相

合造血干细胞移植、恶性血液病的精准诊断、恶性肿瘤的分子靶向及免疫细胞治疗方面造诣深厚。2008年起开始肿瘤疫苗相关研究, 承担疫苗相关国家级、省级等17项科研课题, 获授权PCT专利1项、授权国家发明专利6项。先后在*Proc Natl Acad Sci USA*等SCI杂志及国内核心期刊发表论文100余篇, 获得军队科技进步二等奖、广东省科技进步三等奖和美国亚利桑那州立大学博士后科研奖各1项。

代已经来临”;2012年至2015年, *Science* 杂志连续每年将免疫治疗列为最值得关注的科学领域之一<sup>[2]</sup>; 2018年10月, 美国免疫学家ALISON和日本免疫学家HONJO因在肿瘤免疫治疗领域的突出贡献获得诺贝

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81372249), 广州市健康医疗协同创新重大专项(No. 201704020216), 广东省科技发展专项资金(No. 2016A020213005), 广东省自然科学基金-博士启动纵向协同(No. 2017A030310301), 南方医科大学临床研究启动项目(No. LC2016ZD027)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81372249), the Science and Technology Plan Project of Guangzhou (No. 201704020216), the Science and Technology Development Special Foundation of Guangdong Province (No. 2016A020213005), the National Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. 2017A030310301), and the Clinical Research Startup Project of Southern Medical University (No. LC2016ZD027)

**[作者简介]** 周炜均(1987-), 女, 博士, 主要从事血液肿瘤免疫治疗及个体化新抗原疫苗的研究, Email: zhouweijun-123@163.com

**[通信作者]** 李玉华(LI Yuhua, corresponding author), E-mail: liyuhua2011gz@163.com

2011年, MELLMAN等<sup>[1]</sup>指出:“肿瘤免疫治疗的时

尔生理学和医学奖,奠定了免疫疗法在肿瘤治疗中不可或缺的地位。肿瘤疫苗通过激活机体主动免疫杀伤肿瘤细胞,是最重要的免疫治疗方式之一。然而,传统肿瘤疫苗虽然在基础实验中诱导出强烈的抗肿瘤效应,但临床效果并不显著。目前仅在2010年疫苗Provenge(sipuleucel-T)获FDA批准应用于晚期前列腺癌<sup>[3]</sup>,2017年WT1疫苗获批取得治疗骨髓增生异常综合征的孤儿药地位。究其原因,最为关键的是传统疫苗靶向的肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA),例如WT1<sup>[4-5]</sup>、gp100<sup>[6]</sup>和 NY-ESO-1<sup>[7-8]</sup>等,此类抗原不仅表达于肿瘤细胞,在正常组织或细胞中也有表达,机体免疫耐受导致疫苗疗效欠佳,甚至有引发自身免疫疾病的风险。衍生于肿瘤体细胞突变的新抗原(neoantigen)为疫苗靶标的筛选提供了新方向<sup>[9]</sup>,而基于高通量测序的个体化新抗原疫苗(personalized neoantigen vaccine)

具有精准识别、精准杀伤肿瘤细胞的优势,有望成为疫苗走向临床的重要突破口<sup>[10]</sup>。本文围绕近年来个体化新抗原疫苗研究现状进行详细阐述,并对其临床转化面临的机遇与挑战作一展望。

## 1 肿瘤疫苗的免疫机制

肿瘤疫苗免疫治疗成功背后的机制异常复杂。简而言之,肿瘤疫苗发挥作用主要依赖MHC分子途径(图1):疫苗的抗原成分被抗原提呈细胞(APC),主要是DC,识别并提呈至T细胞表面的受体识别抗原,在共刺激信号及细胞因子作用下,T细胞特异性活化、扩增并输送、浸润至肿瘤部位,识别肿瘤表面相应抗原,通过Fas/FasL、颗粒酶等途径杀伤肿瘤细胞。而肿瘤细胞溶解后释放更多抗原,进一步由DC提呈并激活T细胞,特异性杀伤肿瘤细胞,形成良性循环。

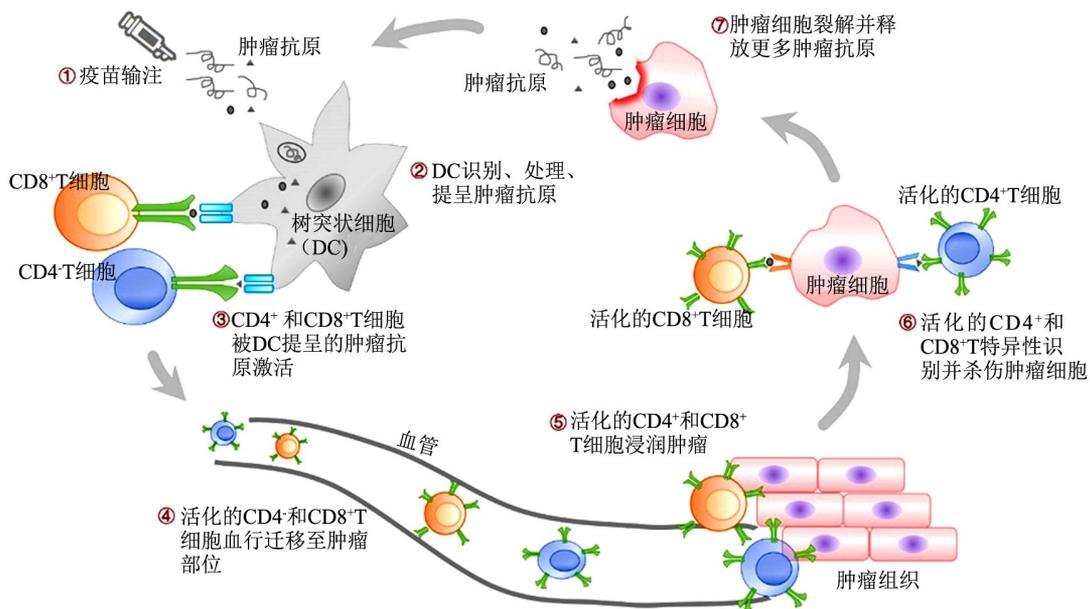


图1 肿瘤疫苗作用机制示意图

## 2 个体化新抗原疫苗

### 2.1 肿瘤与新抗原

新抗原来源于病毒蛋白、翻译后修饰或体细胞突变,如点突变、插入缺失或开放阅读框架的变化。与传统肿瘤抗原TAA不同,新抗原仅表达于肿瘤细胞,因此不受中心耐受的影响,并且诱导自身免疫疾病的风险明显降低。

2012年,MATSUSHITA等<sup>[11]</sup>利用高免疫原性甲基胆蒽在免疫缺陷的Rag2<sup>-/-</sup>小鼠诱导表型上类似原生肿瘤细胞的肉瘤,大规模并行测序发现诱导的肉瘤细胞存在大量体细胞突变,并且证实这些突变抗原是肿瘤细

胞具有很强免疫原性的关键因素。此后,越来越多研究证实肿瘤患者T细胞可以靶向新抗原:2013年,ROBBINS团队<sup>[12]</sup>利用一种全新的外显子挖掘方法快速识别黑色素瘤患者肿瘤组织的突变蛋白,随后利用MHC亲和力算法(NetMHC)筛选候选表位,成功从肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)中分离出特异识别这些突变表位的T细胞,并且识别突变表位的TIL与客观的肿瘤消退相关。2014年,SNYDER等<sup>[13]</sup>在黑色素瘤患者中发现,高新抗原水平与CTLA-4抗体疗效好密切相关,但不能作为预后的独立预测因素;从患者PBMC中可诱导出靶向新抗原表位的特异性T细胞,有意思的是,这些特异性T细胞对相应的非突变表位无反应,并且健康成人人体内缺乏针对这

一新抗原表位的T细胞。2015年,RIZVI团队<sup>[14]</sup>发现非同义突变水平高的非小细胞肺癌患者,在PD-1抑制剂治疗后获得更好的客观缓解率(ORR)、持续的临床疗效及无进展生存时间(PFS);其疗效与新抗原高负荷、DNA损伤通路突变相关,并且患者体内新抗原特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的水平与肿瘤的消退平行。2016年,TRAN等<sup>[15]</sup>从转移性结肠癌患者TIL中分离出靶向KRAS G12D突变的多克隆CD8<sup>+</sup>T细胞;在7位伴肺转移的患者中输注靶向KRAS G12D突变的TIL,均可观察到肿瘤消退。2017年,STEVANOVIC等<sup>[16]</sup>发现,在HPV相关转移性宫颈癌患者中,输注TIL过继性免疫治疗获得完全缓解后,发现其免疫性T细胞直接靶向突变的新抗原或肿瘤种系抗原,而非典型的病毒抗原。LAUSS等<sup>[17]</sup>发现,在接受过继性T细胞治疗(ACT)的晚期黑色素瘤患者中,新抗原负荷高与改善的PFS、OS率显著相关。此外,新抗原负荷高及CD8<sup>+</sup>T细胞浸润与初发卵巢癌患者化疗后获得更好的预后密切相关;有趣的是,复发患者肿瘤新抗原负荷高于初发患者,并且与预先存在的突变相关而

非化疗诱变<sup>[18]</sup>。

由此可知,新抗原负荷是决定肿瘤细胞免疫原性及其对肿瘤免疫治疗疗效的重要因素,并且TIL中针对新抗原的T细胞水平与肿瘤消退、缓解密切相关,为以新抗原为靶点研发新型免疫疗法奠定坚实的理论和实践基础。

## 2.2 个体化新抗原疫苗及其制备流程

新抗原疫苗是以新抗原为靶点,激发机体主动免疫的疫苗。个体化新抗原疫苗以基因测序为基础,针对每位患者不同突变位点的、包含多个位点的、个体化的“高级定制”疫苗。与传统疫苗相比较,个体化新抗原疫苗最大的优势是,传统疫苗受HLA和抗原表达的双重限制,适用疫苗的患者受限;而个体化新抗原疫苗是针对每位患者肿瘤组织突变抗原“量身定制”的疫苗,即使仍受患者HLA限制性的一定影响,但能保证每位患者有其特定疫苗,最大限度纳入肿瘤患者。其与传统肿瘤疫苗的主要区别见表1。

表1 新抗原疫苗与传统疫苗的区别

疫苗	靶点	疫苗形式	制备流程	免疫耐受	自身免疫疾病
新抗原疫苗	新抗原	DNA、RNA、多肽、DC等	复杂,耗时长	不易引起	风险低
传统疫苗	TAA	蛋白、多肽、DC等	相对简单,耗时短	易引起	风险较高

个体化新抗原疫苗在制备模式上与传统疫苗无二,其“精准”的地方在于应用基因组测序确定疫苗作用靶点,因而在制备流程上相对复杂,耗时较长。简而言之,个体化新抗原疫苗制备流程如图2所示:(1)确定新抗原。分离患者肿瘤组织/细胞及正常组织/细胞,全基因组/全外显子测序,比对识别突变抗原,即新抗原,确定新抗原突变位点。(2)利用在线生物学网站:如IEDB(<http://www.iedb.org/>)、NetMHC(<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHCpan/>)、SYFPEITHI(<http://www.syfpeithi.de/>)和BIMAS(<https://www-bimas.cit.nih.gov/>)等,预测包含突变位点的氨基酸序列(主要是点突变)是否具有免疫原性,建立新抗原表位数据集。(3)应用体外免疫学实验如:ELISPOT、细胞杀伤试验等,验证具有免疫原性的新抗原表位。(4)抗原表位多肽的合成,表位库的制备。(5)利用佐剂乳化多肽制备成多肽疫苗,或从患者PBMC中分离培养DC,多肽库体外负载DC,制备成DC疫苗;或进一步在体外刺激生成CTL。(6)疫苗回输(皮下/静脉)。(7)疫苗免疫原性及疗效监测。

## 2.3 个体化新抗原疫苗的临床试验

目前,个体化新抗原疫苗大多处于临床试验阶段,根据clinicaltrials.gov网站显示,截至2018

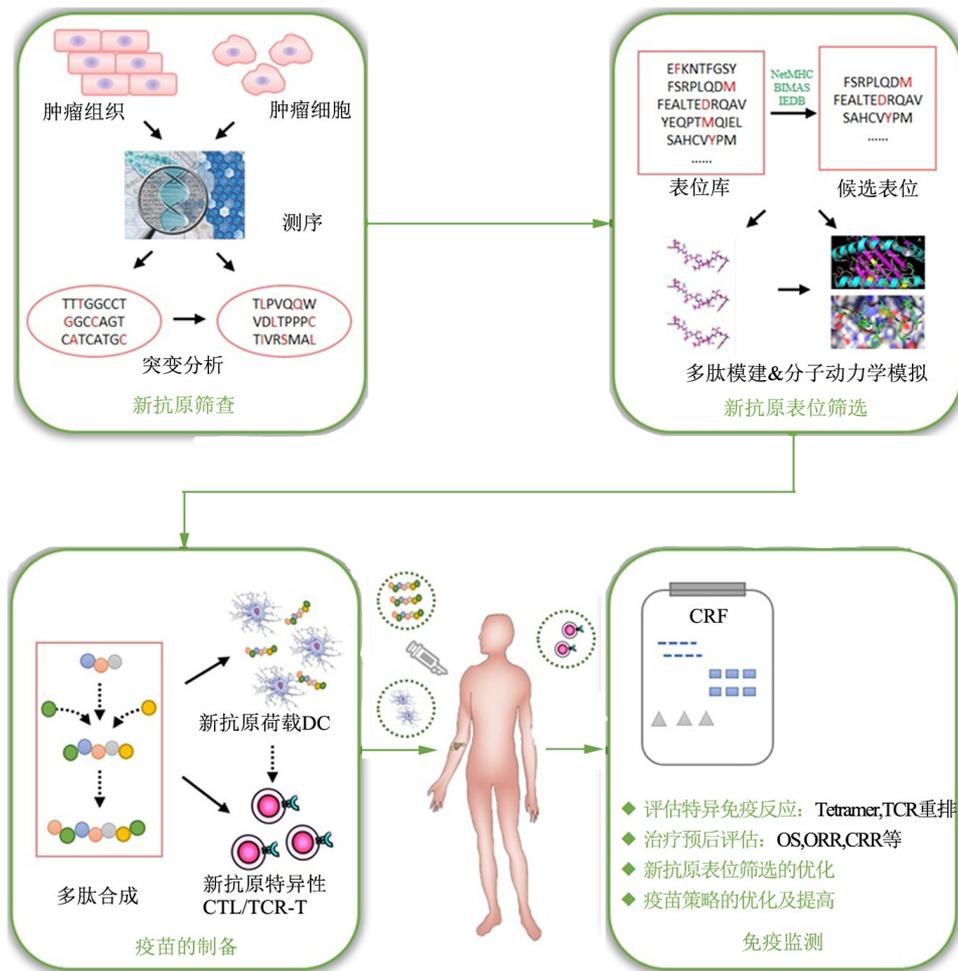
年10月,全球共登记开展个体化新抗原疫苗临床试验95项。其中开展项目最多为美国,共51项;欧洲17项;中国14项(图3)。

在已开展的个体化新抗原疫苗临床试验中,涉及实体肿瘤的超过40种,最多为黑色素瘤(14项),其次为乳腺癌(13项),其余实体瘤包括肺癌、膀胱癌、胰腺癌、肝癌、头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、病毒相关肿瘤、结直肠癌等。血液系统肿瘤新抗原疫苗临床试验包括白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、多发性骨髓瘤等。目前在中国登记开展的新抗原疫苗临床试验主要针对胰腺癌、胃癌、肺癌等实体肿瘤,疫苗使用形式包括佐剂肽疫苗、荷肽DC、TIL、CTL,联合或不联合化疗、联合或不联合靶向药物、联合或不联合细胞刺激因子等(表2)。笔者团队针对血液恶性肿瘤(白血病、MDS、多发性骨髓瘤等)的临床试验正在申报中。

目前报道的个体化新抗原疫苗临床试验显示出令人振奋的结果。CARRENO等<sup>[19]</sup>利用全外显子测序从3例III期黑色素瘤患者不同部位的肿瘤组织分析出错误义突变,预测并鉴定出7个新抗原表位,体外负载DC后回输,每6周输注1次,首次剂量为 $1.5 \times 10^7$  DC/多肽,第2、3次剂量为 $5 \times 10^6$  DC/多肽(每次DC均为新鲜制备)。结果显示,首次DC输注后2周检测到强烈的新抗原T细胞

免疫应答, 8~9周达顶峰; 并且四聚体染色法在疫苗输注后的患者中检测到新抗原特异性CD8<sup>+</sup>T细胞, 而在最后一次DC输注后4个月仍可检测到记忆性T细胞。有意思的是, 新抗原特异性T细胞不能识别相应的野生型抗原。SONNTAG等<sup>[20]</sup>报道了1例患者的新抗原疫苗临床试验, 受试者62岁, 2011年10月确诊为胰腺导管癌(IIB, pT3pN1M0), 该患者在化疗获得第2次完全缓解后(2013年7月)第1、3、7、14、28天接受包含5个新抗原表位的疫苗, 以GM-CSF为佐剂, 随后每月接受一次疫苗强化。患者在首次确诊后存活6年, 完全缓解期4年; 随访未观察到疫苗相关的副反应, 并且在第12、17、34次疫苗后均可在患

者外周血中检测到疫苗特异TCR序列。OTT等<sup>[21]</sup>利用以poly IC:LC为佐剂的个体化新抗原疫苗治疗6例晚期黑色素瘤患者, 每例患者的疫苗平均包含20个新抗原表位。结果显示, 随访25个月, 4例患者无复发, 2例患者疾病进展, 但使用抗PD-1治疗后获得完全缓解; 在所有使用的97个新抗原表位中, 58(60%)个可诱导出特异性CD4<sup>+</sup>T细胞反应, 15(16%)个可诱导出特异性CD8<sup>+</sup>T细胞反应。ZACHARAKIS等<sup>[22]</sup>报道, 使用靶向突变型SLC3A2、KI-AA0368、CADPS2和CTSB的TIL联合IL-2、免疫检查点抑制剂治疗1例难治转移性乳腺癌患者, 截至报道时, 患者肿瘤消退维持时间超过22个月。



DC: 树突状细胞; CTL: 细胞毒性T细胞; TCR-T: T细胞受体嵌合型T细胞;  
Tetramer: 四聚体技术; OS: 总生存期; ORR: 客观缓解率; CRR: 完全缓解率

图2 个体化新抗原疫苗制备流程示意图

以上试验显示, 新抗原能有效诱导特异性T细胞免疫应答, 接受新抗原疫苗治疗后, 难治、进展的肿瘤患者可获得完全缓解, 持续时间2至4年不等, 且毒副作用小。结果强烈提示新抗原疫苗临床应用的可行性, 为扩大新抗原疫苗临床试验奠定了坚实基础。

#### 2.4 个体化新抗原疫苗优化

虽然新抗原临床试验在肿瘤患者中显示了很好的临床效果, 但个体化疫苗从全外显子测序到疫苗输注

耗时1至2个月不等, 有可能导致肿瘤患者丧失疫苗治疗的最佳时机, 严重限制了疫苗的推广应用。因此, 在扩大个体化新抗原疫苗临床试验的同时, 疫苗的优化势在必行。(1)研发“通用型”新抗原疫苗: 在不断累积的个体化新抗原疫苗临床试验数据的基础上, 鉴定并发现有效刺激机体特异性免疫反应的新抗原表位, 制备包含多靶点、多表位的“鸡尾酒”式新抗原疫苗, 即“通用型”疫苗, 扩大疫苗的适用范围, 变“单个体化”治疗为

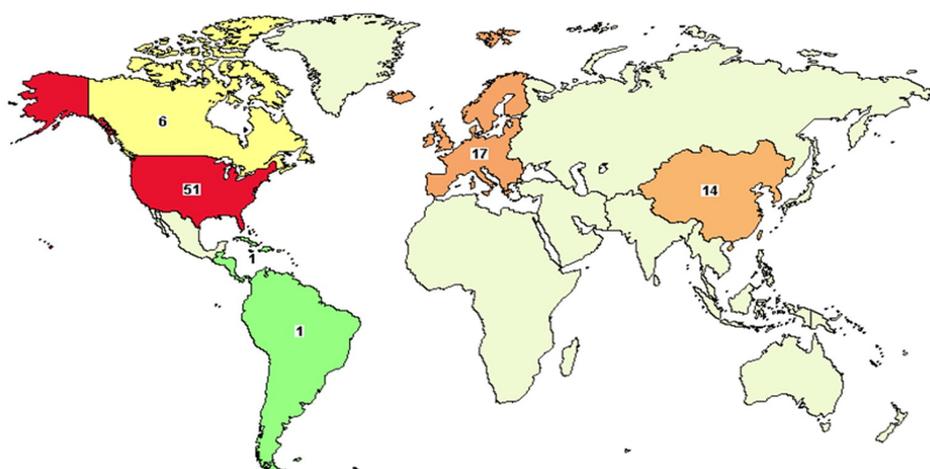


图3 全球开展个性化新抗原疫苗临床试验概况  
(数据来源: <https://clinicaltrials.gov/>, 25<sup>th</sup> Oct, 2018)

表2 中国新抗原疫苗临床试验开展概况

登记号	医院	疾病	招募(N)	疫苗形式	试验方案
NCT03674073	中国人民解放军总医院	肝癌	24	荷肽DC	微波消融后 30 d 接受 DC 疫苗(第 1、8、15、22、50、78、106 天)
NCT03558945	长海医院	胰腺癌	60	0.3 mg 多肽+0.5 mg polyIC:LC	第 1、3、5、7、9 周接种疫苗, 第 12、20 周强化
NCT02632019	东方肝胆外科医院	晚期胆道恶性肿瘤	40	DC-PNAT	吉西他滨(1 000 mg/m <sup>2</sup> , 1 次/周), 60 d 后接种 DC(sc, d1, d19、20, d40、41, d61、62), PNAT(iv, d21, d42, d63)
NCT03171220	南京鼓楼医院	实体瘤	40	NRT	氟达拉滨 30 mg/(m <sup>2</sup> ·d)+环磷酰胺 300 mg/(m <sup>2</sup> ·d)(-3 d); NTRs(第 1、3、6、9 周); SHR-1210 200 mg(第 1、3、6、9 周, NTRs 前 2 d); IL-2 4×10 <sup>7</sup> U(NTRs 第 1 天开始, 每次持续 5 d)
NCT03662815	浙江大学附属邵逸夫医院	实体瘤	30	多肽	4 个多肽, 100 μg/多肽(第 1、4、8、15、22、78、162 天); GM-CSF 4 个多肽, 100 μg/多肽(第 1、4、8、15、22、78、162 天)
NCT03468244	长海医院	食管癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌	24	mRNA	-
NCT03658785	同济医院	实体瘤	40	TIL	氟达拉滨 25 mg/(m <sup>2</sup> ·d)(-7~3 d); 环磷酰胺 60 mg/(m <sup>2</sup> ·d)(-7~6 d); TIL(第 0 天); IL-2 7.2×10 <sup>5</sup> U/kg(q8, 第 0~5 天)
NCT02956551	四川大学华西医院	肺癌	20	荷肽DC	DC 每 2 周 1 次, 共 5 次
NCT03205930	连云港第一人民医院	NSCLC	20	DC+CTL	DC(每个治疗周期第 8 天); CTL(每个治疗周期第 21~28 天)

DC-PNAT:靶向新抗原的 DC 诱导的 T 细胞; NRT: 新抗原活化的 T 细胞; SHR-1210: PD-1 抑制剂; NSCLC:非小细胞肺癌

精准的“泛个性化”治疗。(2)优化新抗原表位的筛查及鉴定过程:优化全外显子分析程序,开发“点突变-新抗原”一体化快速预测软件,并在生物大数据的基础上,建立新抗原表位数据库,收集已鉴定有效的新抗原表位,快速筛选适用于疫苗的核心表位,显著减少疫苗表位筛选阶段的耗时。笔者联合哈尔滨工业大学开发的

新抗原表位数据库 NeoPeptide 已成功上线(<http://neopeptide.cn>)。(3)研发新型疫苗佐剂:在确定新抗原表位的基础上,若选用 DC、TCR-T 或 CTL 的输注形式,则耗时增加 2 周至 1 个月不等;除此之外,细胞产品给质控、生产产地也带来极大的挑战。纳米载体、DNA 纳米支架等新型免疫佐剂的发展<sup>[23]</sup>,有可能逐步取代细

胞产品形式,利于新抗原疫苗的大规模快速生产。

### 3 结 语

随着基因组学及分子生物学的不断深入发展,人们对肿瘤发生发展机制的了解进一步加深,个体突变产生的新抗原受到越来越多的关注及重视,肿瘤疫苗从以TAA为靶点过渡至新抗原为靶点,很好地解决了传统肿瘤疫苗免疫耐受、自身免疫疾病的弊端,是肿瘤疫苗走向临床的契机。然而,个体化新抗原疫苗制备过程耗时长、工艺复杂等问题也不容忽视,肿瘤防治工作者必须在生物大数据的基础上,研发更为便捷、适用人群更广但又不失精准特性的疫苗,才能为患者提供更大的获益。

### [参 考 文 献]

- [1] MELLMAN I, COUKOS G, DRANOFF G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 480-489. DOI: 10.1038/nature10673.
- [2] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1432-1433. DOI: 10.1126/science.342.6165.1432.
- [3] ANASSI E, NDEFO U A. Sipuleucel-T (provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer[J]. *P T*, 2011, 36(4): 197-202.
- [4] WILM B, MUNOZ-CHAPULI R. The role of WT1 in embryonic development and normal organ homeostasis[J/OL]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1467: 23-39[2018-11-18]. [https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-4023-3\\_3](https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-4023-3_3). DOI: 10.1007/978-1-4939-4023-3\_3.
- [5] 陈虹宇,刘春燕,宋婷婷. 以WT1为靶点的恶性肿瘤主动特异性免疫治疗的临床转化研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(1): 68-72. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.014.
- [6] BABA T, SATO-MATSUSHITA M, KANAMOTO A, et al. Phase I clinical trial of the vaccination for the patients with metastatic melanoma using gp100-derived epitope peptide restricted to HLA-A\*2402[J/OL]. *J Transl Med*, 2010, 8: 84[2018-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2949666/>. DOI:10.1186/1479-5876-8-84.
- [7] THOMAS R, AL-KHADAIRI G, ROELANDS J, et al. NY-ESO-1 based immunotherapy of cancer: current perspectives[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 947[2018-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941317/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.00947.
- [8] GNJATIC S, NISHIKAWA H, JUNGBLUTH A A, et al. NY-ESO-1: review of an immunogenic tumor antigen[J/OL]. *Adv Cancer Res*, 2006, 95: 1-30[2018-11-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065230X06950015?via%3Dihub>. DOI:10.1016/S0065-230X(06)95001-5.
- [9] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74. DOI:10.1126/science.aaa4971.
- [10] SAHIN U, TURECI O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1355-1360. DOI:10.1126/science.aar7112.
- [11] MATSUSHITA H, VESELY M D, KOBOLDT D C, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoeediting[J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 400-404. DOI: 10.1038/nature10755.
- [12] ROBBINS P F, LU Y C, EL-GAMIL M, et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells[J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 747-752. DOI:10.1038/nm.3161.
- [13] SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOU B, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2189-2199. DOI:10.1056/NEJMoa1406498.
- [14] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology. mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128. DOI:10.1126/science.aaa1348.
- [15] TRAN E, ROBBINS P F, LU Y C, et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2255-2262. DOI:10.1056/NEJMoa1609279.
- [16] STEVANOVIC S, PASETTO A, HELMAN S R, et al. Landscape of immunogenic tumor antigens in successful immunotherapy of virally induced epithelial cancer[J]. *Science*, 2017, 356(6334): 200-205. DOI:10.1126/science.aak9510.
- [17] LAUSS M, DONIA M, HARBST K, et al. Mutational and putative neoantigen load predict clinical benefit of adoptive T cell therapy in melanoma[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1738. DOI:10.1038/s41467-017-01460-0.
- [18] O'DONNELL T, CHRISTIE E L, AHUJA A, et al. Chemotherapy weakly contributes to predicted neoantigen expression in ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 87. DOI:10.1186/s12885-017-3825-0.
- [19] 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]. *Science*, 2015, 348(6236): 803-808. DOI:10.1126/science.aaa3828.
- [20] SONNTAG K, HASHIMOTO H, EYRICH M, et al. Immune monitoring and TCR sequencing of CD4 T cells in a long term responsive patient with metastasized pancreatic ductal carcinoma treated with individualized, neoepitope-derived multi-peptide vaccines: a case report[J/OL]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):23[2018-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5801813/>. DOI:10.1186/s12967-018-1382-1.
- [21] OTT P A, HU Z, KESKIN D B, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217-221. DOI:10.1038/nature22991.
- [22] ZACHARAKIS N, CHINNASAMY H, BLACK M, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 724-730. DOI:10.1038/s41591-018-0040-8.
- [23] XIA Y, WU J, WEI W, et al. Exploiting the pliability and lateral mobility of Pickering emulsion for enhanced vaccination[J]. *Nat Mater*, 2018, 17(2): 187-194. DOI:10.1038/nmat5057.

[收稿日期] 2018-11-20

[修回日期] 2018-12-29

[本文编辑] 党瑞山