

新生抗原免疫治疗的研究进展与监管现状

李倩¹,戴逸飞²,韦薇¹

(1 国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022; 2 国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心,上海 201210)

[摘要] 新生抗原是由肿瘤细胞基因突变而产生的一类特异性多肽,可在细胞内表达和加工,随后被主要组织相容性复合物呈现至细胞表面,并被 T 细胞识别,从而激活机体的免疫系统,引起一系列免疫应答反应。随着测序技术和人工智能预测方法的快速发展,新生抗原疗法已成为未来肿瘤治疗的重要发展方向。在精准医疗的时代背景下,基于新生抗原的个体化肿瘤疫苗和过继性 T 细胞转移疗法在恶性黑色素瘤、脑胶质瘤等肿瘤治疗领域显示出鼓舞人心的结果,并且新生抗原联合其他免疫治疗的方案也展现出广阔的应用前景。然而,这种新兴的个体化治疗方法在充满医学前景的同时也伴随着复杂的研发、监管等挑战。本文将简要介绍新生抗原的研究进展和监管现状,以期为我国新生抗原的研发、监管等提供参考。

[关键词] 新生抗原;免疫治疗;肿瘤疫苗;精准医疗;监管挑战

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2483-06

Research progress and regulatory perspectives in neoantigen immunotherapy

LI Qian¹, DAI Yi-fei², WEI Wei¹(1 Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China;
2 Yangtze River Delta Branch Center for Drug Evaluation and Inspection of The National Medicine Products Administration, Shanghai 201210, China)

[Abstract] Neoantigens are a class of specific polypeptides produced by gene mutations in tumor cells, which can be expressed and processed in cells. They are subsequently presented to the cell surface by major histocompatibility complexes and recognized by T cells, thus activating the body's immune system and initiating a series of immune responses. Due to the rapid development of sequencing technology and artificial intelligence prediction methods, neoantigen-based tumor immunotherapy has emerged as a promising approach for future cancer treatment. In the era of precision medicine, neoantigen-based personalized tumor vaccines and adoptive T cell transfer therapy have shown encouraging results in the treatment of malignant melanoma, brain glioma and other tumors. Furthermore, the combination of neoantigens with other immunotherapies shows significant potential for application. However, as a new personalized treatment approach, its development and regulation are facing numerous challenges. In this article, we briefly introduce the research progress and regulatory status of neoantigens in order to provide reference for the research and development and regulation of neoantigens in China.

[Key words] neoantigen; immunotherapy; tumor vaccine; precision medicine; regulatory challenge

肿瘤免疫疗法(immunotherapy)是一种通过调

[作者简介] 李倩,女,主审审评员,主要从事生物制品药学研究。

联系电话:(010)80996186,E-mail:liqian@cde.org.cn。

[通讯作者] 韦薇,女,主任药师,主要从事生物制品药学研究。联

系电话:(010)80996152,E-mail:weiw@cde.org.cn。

动人体免疫系统功能,激发和增强机体的抗肿瘤免疫应答,从而识别并杀伤肿瘤细胞的治疗方法。过去 10 年中,各种免疫检查点阻断(immun checkpoint blockade, ICB)疗法和嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptors-modified T cells, CAR-T)

疗法在不同适应证中得到了开发和监管批准。这些免疫疗法在对抗恶性肿瘤的治疗中显现出巨大的优势,如针对细胞毒性 T 淋巴相关蛋白-4 (CTLA-4)、程序性死亡受体-1 (PD-1) 和程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 等免疫检查点疗法的成功,使肿瘤免疫疗法取得了突破性的进展^[1-2]。但其中只有约 20% ~ 30% 的患者能够从免疫抑制剂疗法中获益,大多数患者没有或只有有限的临床获益^[3-4];由于肿瘤微环境等因素导致 CAR-T 疗法在实体瘤治疗的应用进展较为缓慢。针对上述疗法的不足,基于肿瘤新生抗原 (neoantigen) 的免疫疗法应运而生。

免疫系统识别并消除肿瘤细胞的过程非常复杂,受多种因素的调控。随着抗肿瘤免疫机制研究的深入,新生抗原成为免疫治疗研究的热点。新生抗原是由肿瘤细胞基因突变而产生的一类特异性抗原,能被免疫细胞识别,从而激活免疫系统,并引发一系列免疫应答反应^[5]。由于其只存在于肿瘤组织,不存在于正常组织,是一类肿瘤特异性抗原,具有更强的特异性和靶向性,可以引发肿瘤特异性 T 细胞反应,从而防止对非肿瘤组织的“脱靶”损伤,理论上具有更好的安全性。此外,由于肿瘤新生抗原不在胸腺中表达,也不会产生中枢免疫耐受。基于其肿瘤特异性和免疫遗传学的优势,新生抗原被视为肿瘤免疫治疗的理想靶点。

近年来,高通量测序技术 (high-throughput sequencing, HTS) 的广泛应用极大地推动了肿瘤学的发展。人类基因组计划的启动加速了 HTS 等测序技术的迅猛发展,并促进了生物信息学与大数据科学的交叉应用,为许多重大及难治疾病的治疗提供了新思路,推动了精准医疗 (precision medicine) 时代的到来。肿瘤高度复杂的异质性很大程度上限制了肿瘤免疫治疗的临床疗效。新生抗原由于其高度的肿瘤特异性,基于新生抗原的个体化疗法在临床上表现出一定的疗效,并展现出了良好的应用前景^[6]。新生抗原来源于肿瘤细胞特异性基因突变,由于体细胞突变的发生具有位点随机性,这也导致了不同的个体、不同的肿瘤类型甚至同一个体的同一肿瘤的不同肿瘤细胞克隆,产生的新生抗原可能都是不同的^[7]。根据新生抗原设计治疗方案,就会导致“一人一药”的高度个体化精准治疗局面,这在很大程度上限制了新生抗原疗法的广泛应用,尤其是对未来新生抗原成为“货架产品”的预期提出了挑战。作为一种高度个体化的新型治疗方法,除了

新生抗原疗法自身存在的诸多难点外,当前全球监管机构也都面临着诸多挑战。在精准医疗的时代背景下,监管部门也需要不断思考以新生抗原为代表的个体化疗法的药品监管科学技术。本文将简要介绍新生抗原的研究进展和监管现状,以期为我国新生抗原的研发、监管等提供参考。

1 新生抗原

1.1 新生抗原的发现 新生抗原是指由肿瘤细胞的基因突变所产生的肿瘤特异性抗原,这些抗原能够被主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 呈递给 T 细胞,从而引发免疫应答反应^[8]。1988 年 Plaen 研究团队^[9] 在小鼠模型中,通过使用 cDNA 文库筛选鉴定证实了新生抗原的存在。随后,在黑色素瘤、肾细胞癌等多种人类肿瘤中发现了一系列来自体细胞突变的新生抗原^[10-11]。最初新生抗原主要通过 cDNA 文库进行筛选和鉴定,在细胞系中过表达 cDNA 文库和 MHCs 分子,然后与 T 细胞共培养,再根据细胞因子的分泌等方法确定能够诱导 T 细胞活化的抗原。或者从肿瘤细胞表面分离人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 分子洗脱出的多肽,通过质谱进行测序鉴定突变和非突变的 T 细胞表位^[12]。但上述传统筛选鉴定方法的通量低、操作复杂且不能有效识别所有肿瘤抗原。HTS 的出现和广泛应用,让我们对新生抗原有了更深入的理解,并极大推动了新生抗原的筛选和鉴定。自 2012 年 HTS 技术首次被报道应用于小鼠肿瘤模型中新生抗原的鉴定,越来越多的研究证明了肿瘤突变可以从各种来源获得,且来源于这些突变的新生抗原已被证明能够引起 CD₈⁺ T 或 CD₄⁺ T 淋巴细胞的有效应答^[13-14]。

1.2 新生抗原的筛选及验证 新生抗原从设计到临床应用是一个极其复杂的流程,在所有步骤中,如何筛选出有效的新生抗原成为新生抗原疗法的重中之重,也是目前个体化免疫治疗中的一个难点。新生抗原的筛选鉴定是涉及多个步骤的复杂过程。得益于测序技术和生物信息学技术的飞速发展,我们现在可以快速有效地筛选新生抗原。目前新生抗原的筛选鉴定主要依赖于 HTS 和生物信息学分析平台,主要包括 HTS、生物信息学分析及实验验证 3 个模块。当前主流的筛选流程如下:首先,通过全外显子测序 (whole-exome sequencing, WES) 和转录组测序 (RNA-Seq) 获取肿瘤细胞中基因突变和转录组信息^[15],为新生抗原的预测提供基础数据。随后,基

于生物信息学工具和算法对这些数据进行深度分析,预测可能产生新生抗原的突变位点或剪接位点^[16],这一步骤涉及多种因素的考虑,如突变或剪接位点的位置、突变或剪接产生的新蛋白质片段的免疫原性以及个体的 MHC 分子类型等,所以目前还没有形成统一的预测模式。虽然新生抗原的筛选流程相对简单,但难点在于生物信息分析和算法的系统化和标准化。最后,还需通过实验验证这些预测结果,目前大多采用免疫细胞活性检测、抗原呈递检测或者动物模型实验等方法,验证这些潜在的新生抗原是否被免疫系统识别和攻击^[17]。这些验证数据可以帮助评估预测结果的准确性,并为后续的免疫治疗研究提供重要的实验数据,对预测筛选体系的完善提供重要的依据。对于新生抗原的验证,目前缺乏快速有效的方法,也没有建立相应的标准化体系。

新生抗原预测算法的准确性还有待进一步研究与提高。目前,研究者已开发出了一些新生抗原全流程预测管道(pipeline),这些预测管道的基本思路是一致的,但预测管道在实际应用中的效果并不理想,有研究表明现有预测管道出来的新生抗原中,只有 1%~2% 的新生抗原能引起免疫反应^[18]。由于预测管道需要基于对新生抗原呈递的复杂机制的理解进行开发,现有认知的局限性也成了限制新生抗原预测准确性的瓶颈之一。

1.3 基于新生抗原的免疫疗法 肿瘤疫苗由于其主动性和特异性,理论上更安全有效,但其有效性受到多种因素的影响,其中肿瘤特异性抗原的缺乏严重阻碍了肿瘤疫苗的发展和应用。由于新生抗原具有高度的肿瘤特异性,基于新生抗原的肿瘤免疫疗法引起了广泛的关注和研究。目前基于新生抗原的疗法主要包括肿瘤新生抗原疫苗和过继性 T 细胞治疗。肿瘤新生抗原疫苗是以新生抗原为靶点,激发机体特异性主动免疫反应的疫苗。研究比较广泛的主要有多肽疫苗、核酸疫苗、树突状细胞(dendritic cells, DC)疫苗等。

多肽疫苗是最早用于新生抗原疫苗研究的个体化新生抗原疫苗平台。Ott 等^[13]使用新生抗原多肽疫苗治疗黑色素瘤,患者的免疫反应得到了显著增强,肿瘤的进展也得到了有效控制,该研究成果证明了新生抗原多肽疫苗的治疗潜力。然而,尽管多肽疫苗的制备相对简单且序列明确、易于保存,但由于肽段的生物利用度低和免疫原性弱,难以获得

理想的抗肿瘤疗效^[14]。为了提高多肽疫苗的效果,目前研究者通常采用添加佐剂或免疫增强剂,或者与其他免疫疗法(如免疫检查点阻断剂)联合应用。

DNA/RNA 疫苗是另一种新生抗原疫苗形式,它使用编码新生抗原的 DNA 或 RNA 作为疫苗^[19]。研究者所开发的个体化 RNA 疫苗在 I 期临床试验中展示了良好的耐受性和免疫反应。这项疫苗根据每个患者的肿瘤突变图谱进行个体化设计,用于治疗黑色素瘤。结果显示,13 例接受治疗的患者中有 8 例患者的疾病稳定、2 例患者的肿瘤呈现缩小趋势^[14]。核酸疫苗的优点在于它可以编码长肽或全蛋白,并具有内在佐剂效果,可以更好地激发免疫反应的广度和强度。然而,DNA/RNA 疫苗的制备和应用过程中也存在一些挑战,例如稳定性较差、可能导致插入突变等。

DC 作为体内最强大的抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC),位于人体免疫反应的核心环节,可负载多种类型的新生抗原,具有广泛的免疫激活能力,并能持久地维持免疫应答。由于 DC 疫苗无需考虑如何被人体的 APC 有效摄取和呈递的问题,基于 DC 的新生抗原疫苗已开展了多项临床研究,是极具潜力的主动免疫治疗疫苗。一项名为 DCVax-L 的疫苗在 III 期临床试验中证实了这一积极结果。这项研究使用患者自身的 DC 细胞,负载患者自身肿瘤的全蛋白,用于治疗胶质母细胞瘤。初步结果显示,接受 DCVax-L 治疗的患者中位生存期显著延长^[20]。虽然多种 DC 疫苗已经在临床研究中证明了其有效性,但如何获得足够数量的高质量 DC 细胞以及如何避免免疫耐受等也是目前面临的难点^[21]。

过继性细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)是一种通过向癌症患者输注具有抗肿瘤活性的免疫效应细胞,在患者体内实现抗肿瘤效果的方法。然而,基于新生抗原的 ACT 不仅关注增加效应 T 细胞的数量,更重视针对实体肿瘤的特异性杀伤能力。ACT 的策略主要有 2 种:①从肿瘤组织中分离出肿瘤特异性 T 细胞,经过体外新生抗原激活扩增后重新注入患者体内。②从患者的外周血中提取 T 细胞,进行基因修饰(T cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T),使其能够识别新生抗原再进行扩增回输。虽然过继性免疫治疗表现出了良好的治疗前景,但也面临诸多挑战,包括如何有效地激活和扩增

免疫细胞,以及如何确保这些细胞在体内能够持久有效地攻击肿瘤等^[22]。

2 新生抗原的临床应用

新生抗原肿瘤免疫疗法作为一种新兴的个体化治疗策略,为肿瘤的个体化免疫治疗揭开了新的篇章。新生抗原是肿瘤细胞中由于基因突变而产生的特异性抗原,这些抗原在正常细胞中是不存在的。因此,针对新生抗原的疫苗能够引导患者的免疫系统精准地识别并攻击肿瘤细胞,减少对正常细胞的伤害,这是新生抗原疫苗的一大优势。更为重要的是,新生抗原疫苗不仅在理论上具有潜在优势,而且在临床上也显示出巨大的潜力。目前多肽疫苗、DC疫苗、mRNA疫苗等多种疗法的探索和尝试,在恶性黑色素瘤、肺癌、脑胶质瘤等多种肿瘤治疗领域展

出了令人鼓舞的临床疗效。截至2023年10月10日,在国际临床试验注册平台(<http://www.clinicaltrials.gov>)上注册的新生抗原疗法相关的临床试验共计184项(关键词:neoantigen)。其中美国86项居首位,中国56项居第2位。按照适应证进行排序,其中研究频次排前5名的分别是非小细胞肺癌18次、结直肠癌17次、肝细胞癌9次、黑色素瘤9次及胰腺癌9次,均为实体肿瘤。在疫苗类型方面,超过50%的临床试验采用的是多肽/蛋白疫苗,其次是DC疫苗(18项)和核酸疫苗(DNA疫苗11项、RNA疫苗7项),最后是过继性细胞疗法(2项)。在研究进展方面,大部分临床试验(138项)仍处于I期或II期,目前只有3项进入了III期,2项进入了IV期,相关信息见表1。

表1 新生抗原疗法相关临床试验情况(截至2023年10月10日)

类型	临床试验数	适应证(频次)	研发阶段
多肽疫苗	146	黑色素瘤(20次)、非小细胞肺癌(19次)、胰腺癌(14次)、结直肠癌(13次)、实体瘤(10次)及其他癌症等	I期临床试验(64项),II期临床试验(40项),III期临床试验(3项),IV期临床试验(2项),其余未公开
RNA疫苗	7	食管癌(2次)、结直肠癌(2次)、实体瘤(2次)及其他癌症等	I期临床试验(1项),II期临床试验(2项),其余未公开
DC疫苗	18	非小细胞肺癌(4次)、结直肠癌(3次)、实体瘤(2次)、肝细胞癌(2次)及其他癌症等	I期临床试验(14项),II期临床试验(3项),1个未公开
DNA疫苗	11	胶质母细胞瘤(2次),其余癌症均只出现1次	I期临床试验(7项),II期临床试验(2项),其余未公开
过继性细胞疗法	2	实体瘤(2次)	I期临床试验(2项)

3 新生抗原疗法的监管现状

由于肿瘤的体细胞突变发生具有位点随机性,而且是动态变化的,因此新生抗原疗法的个体化程度更高,属于精准医疗的范畴。传统的个体化药物会针对适合该药物的患者亚组进行治疗,而基于新生抗原的免疫疗法则是为患者量身定制的。针对这种“一人一药”的个体化治疗药物,目前国内外尚无针对该类产品的监管指南,当前全球监管机构均面临诸多挑战。因此,在以新生抗原为代表的精准医学时代,监管部门也需要不断思考如何优化药物监管技术,完善该类产品的监管科学体系,推动个体化产品的快速转化。

3.1 我国新生抗原疗法的监管 近几年,我国按照药品进行临床试验申报的新生抗原产品也陆续批准进入临床阶段,类型包括过继性T细胞治疗、多肽疫苗、mRNA疫苗和mRNA-DC疫苗等。此外,基于

公共新生抗原的肿瘤疫苗也按照药品进行了临床试验申报。对于新生抗原疗法,由于其具有个体化程度更高等特点,申办者在向药品监管部门提出临床试验申请时可能已经通过研究者发起的临床试验(investigator-initiated clinical trial, IIT)的方式开展了部分临床研究并积累了一定的临床研究数据。因此,IIT数据是否可以用于药品注册申请,需要研究者结合生产工艺、质量对比、临床试验合规性、临床试验信息的完整性和数据质量等多个方面综合评估。

指导原则层面,我国监管机构在2023年4月发布的《肿瘤主动免疫治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》,有部分内容涉及个体化肿瘤主动免疫治疗产品临床方面的特殊考虑。其他专业方面尚无针对新生抗原疗法的指导原则或审评考虑要点,目前可基于新生抗原不同的递呈方式,参考多肽、细胞

治疗产品、基因治疗产品等相关指导原则。

3.2 美国新生抗原疗法的监管 尽管美国 FDA 尚未批准任何涉及个体化新生抗原疗法的产品,但近年来也在推动基于新生抗原的癌症疗法的监管法规等发展。早在 2020 年,美国 FDA 的直属中心 (Oncology Center of Excellence, OCE) 更新了研究重点^[23], 确定了 9 个优先研究领域,第 1 条就是针对癌症的个体化新生抗原疗法:通过支持开发、优化和标准化用于新生抗原鉴定的算法,促进基于新生抗原的癌症疗法的法规发展。如何推动个体化新生抗原疗法的实施内容描述如下:基于癌症的新生抗原疗法发展迅速,特别是随着基因组学和蛋白质组学的技术进步,使我们能够识别出个体癌症特有的体细胞突变。最近的研究表明,肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden) 与免疫疗法 (如免疫检查点抑制剂) 的反应相关,这表明可以利用单个肿瘤突变 (新生抗原) 进行靶向免疫,从而开发出个体化疗法,例如针对这些新生抗原的肿瘤疫苗和细胞疗法。OCE 将为基于新生抗原的癌症疗法的临床开发、安全性、制造和质量控制相关的研究提供支持。美国 FDA 对个体化产品的监管方式正在发生变化,为这些产品探索新的监管途径。随着新生抗原等领域的不断发展,美国 FDA 可能会调整其监管框架,以更好地应对个体化产品的独特挑战。

指导原则方面,美国 FDA 于 2011 年发布了指南“Guidance for Industry-Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines”,该指南为治疗性肿瘤疫苗的研发和注册申报提供了关于临床试验的研究参考。药学研究方面,新生抗原疗法可参考有关个体化疗法 (如自体细胞疗法) 制造和质量控制的指导文件。在算法方面,目前美国 FDA 尚未批准任何依靠算法为患者识别新生抗原的新生抗原疗法,但美国 FDA 在其他医疗领域 (如医学成像和诊断) 使用算法的监管经验为其在新抗原靶向疗法的审查和批准程序中的算法监管提供了一定参考。

3.3 其他 目前暂未查询到其他监管机构针对新生抗原或算法的法规政策或指导原则。欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 于 2021 年通过“精准医学工作组”提出了新生抗原预测和临床获益的建议^[24]。精准医学工作组认为肿瘤特异性新生抗原的识别、筛选的算法仍需要改进,以扩大肿瘤疫苗和过继性 T 细胞治疗的受益范围。开发或优化用于预测新生抗原的算法,以及从正在进行的临床试验中获得反馈,将

会对提高新生抗原预测算法的准确性产生积极影响,从而更好地帮助癌症患者。一旦算法的可行性、安全性和有效性在临床上得到证实,下一个挑战将是将其扩展应用于更大的患者群体以及如何控制成本。

4 讨论和展望

自 1988 年科学家证实了新生抗原的存在以来,新生抗原被认为是免疫治疗的理想靶点。但传统的克隆方法非常昂贵且不能总是准确地鉴定肿瘤新生抗原,这限制了新生抗原作为肿瘤疫苗的应用和开发。随着 HTS 和生物信息学分析技术的飞速发展,我们有了更有效的工具用于筛选和鉴定新生抗原。这对于将新生抗原应用于缺乏肿瘤特异性抗原的肿瘤免疫治疗具有重要的意义,基于新生抗原的免疫疗法也将开启精准医疗的新时代^[25]。尽管基于肿瘤新生抗原的免疫疗法在临床试验中已显示出明显的疗效,但其发展仍面临许多挑战。这些挑战包括如何找到更有效的抗原、改进预测新抗原的筛选方法、开发适用于不同肿瘤疫苗的递送技术等。此外,新生抗原从设计到临床应用是一个极其复杂的流程,针对这种“一人一药”的个体化治疗药物,当前全球监管机构均面临诸多挑战,包括识别合适的生物标志物、生产挑战、安全和疗效问题、成本以及监管框架的发展等。因此,在以新生抗原为代表的精准医学时代,监管部门也需要不断思考如何优化药物监管技术,完善该类产品的监管科学体系,推动个体化产品的快速转化和应用,更好地解决尚未满足的临床需求。

[参 考 文 献]

- [1] LI B, CHAN HL, CHEN PP. Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26 (17): 3009 - 3025.
- [2] KRUGER S, ILMER M, KOBOLD S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019-latest trends [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 268.
- [3] DARVIN P, TOOR SM, SASIDHARAN NAIR V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (12): 1 - 11.
- [4] SHIRAVAND Y, KHODADADI F, KASHANI SMA, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (5): 3044 - 3060.
- [5] KRAEHENBUEHL L, WENG CH, EGHBALI S, et al. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19 (1): 37 - 50.
- [6] BLASS E, OTT PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18 (4): 215 - 229.
- [7] TRAN E, ROBBINS PF, ROSENBERG SA. ‘Final common pathway’ of human cancer immunotherapy: targeting random so-

- matic mutations[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(3): 255 – 262.
- [8] SCHUMACHER TN, SCHREIBER RD. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69 – 74.
- [9] PLAEN DE, LURQUIN C, VAN PEL A, *et al.* Immunogenic (tum-) variants of mouse tumor P815: cloning of the gene of tum- antigen P91A and identification of the tum- mutation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85(7): 2274 – 2278.
- [10] MONACH PA, MEREDITH SC, SIEGEL CT, *et al.* A unique tumor antigen produced by a single amino acid substitution[J]. *Immunity*, 1995, 2(1): 45 – 59.
- [11] COULIE PG, LEHMANN F, LETHÉ B, *et al.* A mutated intron sequence codes for an antigenic peptide recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(17): 7976 – 7980.
- [12] HOGAN KT, EISINGER DP, CUPP SB, *et al.* The peptide recognized by HLA-A68. 2-restricted, squamous cell carcinoma of the lung-specific cytotoxic T lymphocytes is derived from a mutated elongation factor 2 gene[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(22): 5144 – 5150.
- [13] OTT PA, HU ZT, KESKIN DB, *et al.* An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma [J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217 – 221.
- [14] SAHIN U, DERHOVANESEAN E, MILLER M, *et al.* Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222 – 226.
- [15] KAHLES A, LEHMANN KV, TOUSSAINT NC, *et al.* Comprehensive analysis of alternative splicing across tumors from 8, 705 patients[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(2): 211 – 224. e6.
- [16] VAN ALLEN EM, WAGLE N, STOJANOV P, *et al.* Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine [J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 682 – 688.
- [17] BALACHANDRAN VP, ŁUKSZA M, ZHAO JN, *et al.* Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2017, 551(7681): 512 – 516.
- [18] LEE CH, YELENSKY R, JOOSS K, *et al.* Update on tumor neoantigens and their utility: why it is good to be different[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(7): 536 – 548.
- [19] 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.
- [20] LIAU LM, ASHKAN K, BREM S, *et al.* Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a phase 3 prospective externally controlled cohort trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(1): 112 – 121.
- [22] ROSENBERG SA, RESTIFO NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 62 – 68.
- [23] FDA. OCE Scientific Collaborative[EB/OL]. (2020 – 04). <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/oce-scientific-collaborative>.
- [24] DE ML, 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.
- [25] 梁霄, 陈枢青. 新生抗原在精准肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(8): 897 – 903.

编辑:刘卓越/接受日期:2023 – 11 – 28