



mRNA肿瘤疫苗非病毒递送系统研究进展

周娇, 郑建雨, 王思真, 杨峰

Progress on mRNA tumor vaccine with non-viral delivery system

ZHOU Jiao, ZHENG Jianyu, WANG Sizhen, YANG Feng

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202410034>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

食管癌的靶向治疗与免疫治疗研究进展

Research progress on targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer

药学实践与服务. 2024, 42(6): 231-237 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202306008

帕博利珠单抗治疗所致免疫相关不良反应与中医体质的相关性研究

Correlation between immune related adverse reactions in patients treated with pembrolizumab and Traditional Chinese Medicine constitution

药学实践与服务. 2024, 42(5): 217-222 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202311029

脓毒症治疗的研究进展

Progress on the treatment of sepsis

药学实践与服务. 2024, 42(11): 457-460, 502 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202405059

纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌有效性及安全性的Meta分析

Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis

药学实践与服务. 2024, 42(10): 451-456 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310044

帕博利珠单抗与铂类化疗方案在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的药物经济学评价

Pharmacoeconomic evaluation of pembrolizumab versus platinum chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer

药学实践与服务. 2024, 42(8): 334-340 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202303023

山楂酸药理作用的研究进展

Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid

药学实践与服务. 2024, 42(5): 185-189 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202307052



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

mRNA 肿瘤疫苗非病毒递送系统研究进展

周 娇, 郑建雨, 王思真, 杨 峰 (海军军医大学药理学系, 上海 200433)

[摘要] 2020年底, FDA 紧急批准了两种 mRNA 疫苗(BNT162b2 和 mRNA-1273), 为应对 COVID-19 大流行提供了重要支撑。这些基于非病毒载体的 COVID-19 疫苗取得的巨大成功, 推动了 mRNA 疫苗在肿瘤等疾病治疗领域的研究和应用。与基于病毒的递送系统相比, 非病毒载体在生物安全性和多功能性方面具有重大优势。因此, 非病毒载体已成为 mRNA 肿瘤疫苗开发的研究热点。本文重点介绍了非病毒载体的最新研发进展, 包括脂质纳米颗粒、聚合物、肽类和无机材料等。此外, 本文还概述了 mRNA 肿瘤疫苗临床试验的最新进展并讨论了非病毒载体在 mRNA 肿瘤疫苗临床转化面临的挑战以及未来的前景。

[关键词] 非病毒载体; mRNA 疫苗; 肿瘤疫苗; 免疫治疗

[文章编号] 2097-2024(2025)03-0109-08 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202410034

Progress on mRNA tumor vaccine with non-viral delivery system

ZHOU Jiao, ZHENG Jianyu, WANG Sizhen, YANG Feng (School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] At the end of 2020, the FDA issued emergency use authorization for two mRNA vaccines(BNT162b2 and mRNA-1273), which had provided important support in the response to the COVID-19 pandemic. The great success of these COVID-19 vaccines based on non-viral vectors has promoted the research and application of mRNA vaccines in the treatment of diseases such as tumors. Compared with virus-based delivery systems, non-viral carriers have significant advantages in biological safety and versatility. Therefore, non-viral vectors have become a research hotshot for mRNA tumor vaccines. In this paper, the latest research progress on lipid nanoparticles, polymers, peptides and inorganic materials were introduced. In addition, recent clinical trials of mRNA tumor vaccines were reviewed and the challenges and prospects of non-viral vectors in clinical transformation of mRNA tumor vaccines were discussed.

[Key words] non-viral vectors; mRNA vaccine; tumor vaccine; immunotherapy

在全球新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 大流行期间, Moderna 和 BioNTech/辉瑞公司基于脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticles, LNP) 载体的 mRNA 疫苗获得 FDA 紧急批准^[1,2], 迅速地延缓了新型冠状病毒的传播。基于脂质纳米颗粒-mRNA 的 COVID-19 疫苗取得的巨大成功, 使得 mRNA 疫苗技术迅速成为研究的热点, 并促进了 mRNA 疫苗在肿瘤等重大疾病治疗中的研发和应用。

2024年6月, 上海交通大学附属瑞金医院沈柏用教授团队披露 mRNA 肿瘤疫苗研究新进展, 在全球范围内首次报道针对 KRAS G12V 单靶点的 mRNA 肿瘤疫苗在实体肿瘤中的治疗效果, 为

传统治疗无法耐受或者耐药的晚期肿瘤患者带来新希望^[3]。同时, 针对肿瘤抑制性免疫微环境, 编码细胞因子的 mRNA 肿瘤疫苗可以促进效应 T 细胞的成熟、调控肿瘤微环境, 从而提高在实体瘤局部疫苗接种的抗肿瘤疗效。其中, 以 MEDI1191、mRNA-2416、mRNA-2752、SAR44100 等为代表的 mRNA 肿瘤疫苗已进入临床试验阶段。mRNA 肿瘤疫苗通过将编码肿瘤抗原的 mRNA 引入宿主细胞 (通常是抗原提呈细胞) 的细胞质中表达靶蛋白抗原, 然后在抗原提呈细胞表面呈递 MHC 分子, 诱导有效的免疫应答来发挥作用^[4,5]。相对于其他类型的治疗性肿瘤疫苗来说, 基于 mRNA 的肿瘤疫苗是一种有前途的策略 (图 1), 其具有如下优势: ①与病毒疫苗类似, mRNA 肿瘤疫苗能够同时递送多种抗原, 引发体液免疫和细胞免疫, 增加了肿瘤细胞根除的可能性。②与基于肽的疫苗不同, mRNA 肿瘤疫苗不受患者特异性 HLA 类型的限

[基金项目] 国家自然科学基金 (82473891); 基础医学创新课题 (JCKFKT-ZD-001)

[作者简介] 周 娇, 硕士研究生, Email: brushz@qq.com

[通信作者] 杨 峰, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药物递送系统, Email: yangfeng1008@126.com

制。③与基于 DNA 的肿瘤疫苗相比, mRNA 肿瘤疫苗安全且耐受性良好, 没有插入宿主基因组的危险^[4]。尽管 mRNA 肿瘤疫苗具有非常广阔的应用前景, 但仍然存在以下问题: ①mRNA 分子在体内非常不稳定, 很容易被细胞外的核酸酶降解^[6]。②mRNA 分子量大且带负电荷, 这阻碍了它们通过细胞膜高效递送至靶细胞^[7]。因此, 推动 mRNA 药物应用的关键之一是高效的 mRNA 递送系统的开发。与基于病毒的递送系统相比, 非病毒载体在生

物安全性和多功能性方面具有重大优势。如基于脂质的纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、肽类纳米颗粒和无机纳米粒子, 能有效压缩 mRNA, 使其免受核酸酶的降解^[8]。此外, 根据靶向器官的生物结构和递送过程中的屏障, 非病毒载体可以有目的地进行结构改造, 从而更有效地将 mRNA 递送到身体的特定部位, 以提高治疗效果^[8]。因此, 基于非病毒载体的递送系统的研究已成为 mRNA 肿瘤疫苗研究领域的热点课题。

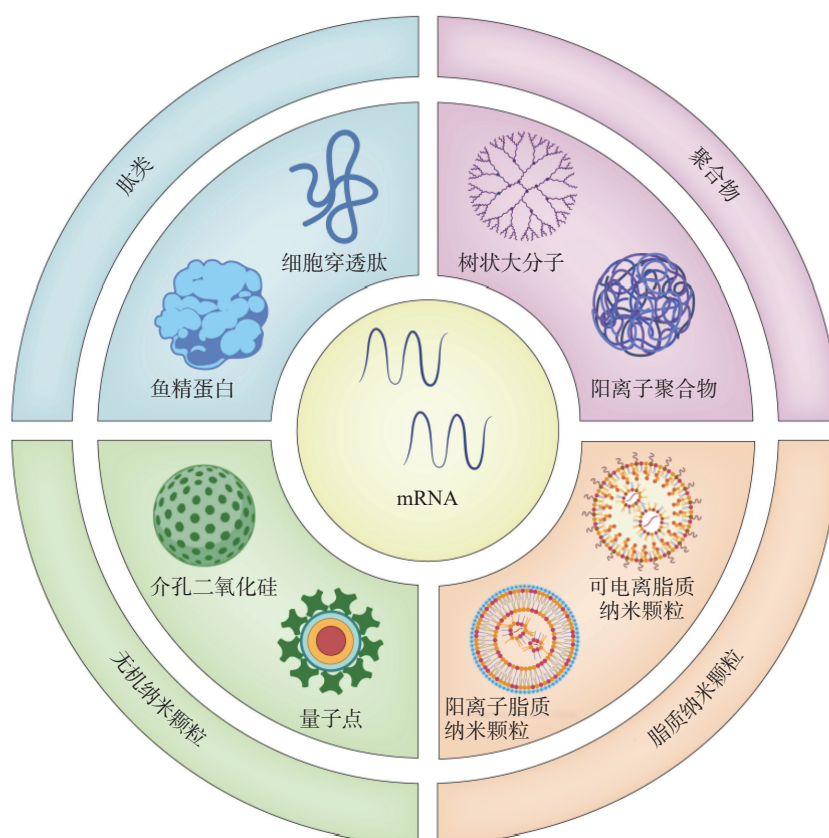


图 1 应用于 mRNA 肿瘤疫苗的非病毒递送系统

1 mRNA 肿瘤疫苗概况

mRNA 肿瘤疫苗的研究发端于 20 世纪 70 年代。1976 年, Langer 等^[9]首次使用了聚合物纳米颗粒和微颗粒作为载体来封装核酸。随后 2 年, 又实现将外源性 mRNA 通过脂质体递送到宿主细胞, 进一步拓展了 mRNA 技术的应用^[10]。1990 年, Wolff 等^[11]将含有氯霉素乙酰转移酶、荧光素酶和 β -半乳糖苷酶基因的 RNA 和 DNA 表达载体分别注射到小鼠体内骨骼肌中, 在所有小鼠体内都检测到了相应蛋白质的表达, 为 mRNA 用作治疗药物的研究奠定了基础。mRNA 疫苗的概念可以追溯到 1993 年, Martinon 等^[12]在用编码流感病毒蛋

白的 mRNA 免疫的小鼠中观察到细胞毒性 T 淋巴细胞的诱导, 揭示了 mRNA 作为编码抗原的基因疫苗研究领域的研究应用潜能。1995 年, Conry 等^[13]构建了编码荧光素酶和人癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 的 mRNA 剪切体, 该 mRNA 剪切体在体外小鼠成纤维细胞中定向表达 CEA, mRNA 肿瘤疫苗的概念被首次提出。近年来, COVID-19 的流行推动了 mRNA 疫苗的深入研究和技术的发展, 并使 mRNA 肿瘤疫苗再次受到关注。事实上, COVID-19 疫苗的快速发展得益于多年来在临床前和临床试验中以 mRNA 疫苗作为肿瘤治疗策略的相关研究。因此, mRNA 疫苗是未来肿瘤治疗有希望的候选疗法之一。

2 基于 mRNA 肿瘤疫苗的非病毒递送系统

由于 mRNA 存在不稳定性、高免疫原性、递送效率低等问题,开发高效的靶向递送系统是 mRNA 疫苗亟待解决的问题。mRNA 疫苗递送载体主要包括病毒载体和非病毒载体。目前,多数的临床基因治疗试验采用病毒载体。然而,病毒载体存在易于刺激免疫原性反应产生和诱导基因插入突变等问题,其临床安全性一直受到质疑。而包括脂质纳米粒、聚合物、肽类、无机材料在内的非病毒载体,具有强大的基因装载能力、高度的安全性和实用性,且其制备较为简单。因此,非病毒载体在进一步的临床开发和应用中显示出巨大的潜力^[14]。

2.1 脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticles, LNP)

脂质纳米颗粒是一种临床批准的用于核酸递送的多功能平台^[15]。截至 2023 年 11 月,3 种基于 LNP 的药物(1 种 siRNA, 2 种 mRNA)已获得美国食品药品监督管理局批准,超过 50 种候选药物正在临床试验中,用于治疗或预防传染病、肿瘤和遗传性疾病^[16]。

LNP 脂质壳结构由脂质或类脂材料以及辅助成分(包括胆固醇、辅助磷脂和聚乙二醇化脂质)组成(图 2)。这些成分可促进单分散纳米颗粒的形成、提高纳米颗粒的稳定性、实现有效的核酸封装、增加细胞摄取和促进 mRNA 的内体逃逸。其中,辅助磷脂可以调节 LNP 双分子层的流动性,促进内体逃逸^[17];胆固醇通过填充磷脂间的空隙来调节膜的流动性,促进膜融合。聚乙二醇化脂质控制 LNP 的大小和稳定性,介导 LNP 的间接靶向能力以及保护 LNP 免受巨噬细胞介导的清除^[18,19];LNP 配方中最重要的成分为阳离子脂质或可电离脂质,在早期的研究中主要使用阳离子脂质,如(2,3-二油酰基-丙基)-三甲基氯化铵 [(2, 3-dioleoyl-propyl)-trimethyl

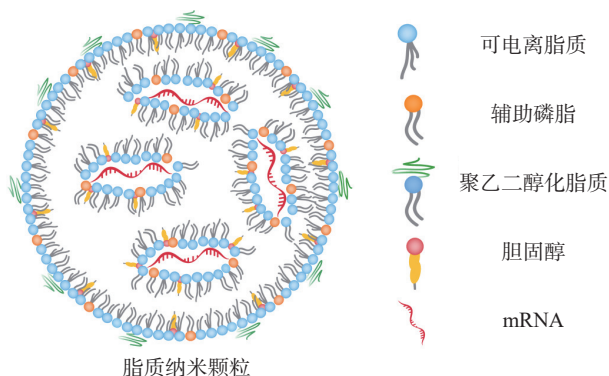


图 2 LNP 及其各组成部分示意图

ammonium chloride, DOTAP] 和 1,2-双十八烯氧基-3-甲基铵丙烷(1,2-didecaenoxy-3-methyl ammonium propane, DOTMA)。然而阳离子脂质具有高免疫原性和较强的毒性^[20]。

可电离脂质具有 pH 敏感性,其在酸性条件下带正电荷,在生理 pH 条件下接近中性^[21,22]。这种特性使它们在体内分布时更少地与血清成分相互作用。当可电离脂质纳米粒进入细胞的酸性内体后,它们可以被质子化,从而帮助 mRNA 逃逸到细胞质中。常用的可电离脂质有 1,2-二甲氧基-N,N-二甲基-3-氨基丙烷(DLin-DMA)、N,N-二甲基-2,2-二-(9Z,12Z)-9,12-十八碳二烯-1-基-1,3-二氧戊环-4-乙胺(DLin-KC2-DMA)和 4-(N,N-二甲基氨基)丁酸(二亚油基)甲酯(DLin-MC3-DMA)。可电离脂质的结构改变可引起 mRNA 递送效率的改变,如 Dong 等^[23]合成了含有不同头部基团的二氨基(DAL)可电离脂质材料,用于包载编码 IL-12、IL-27 和 GM-CSF 等细胞因子的 mRNA。使用 DAL-LNP 对携带 B16F10 黑色素瘤的小鼠进行治疗性疫苗接种,结果显示通过 DAL-LNP 在瘤内给药 IL-12 和 IL-27 mRNA 促进了 B16F10 黑色素瘤生长的持续抑制,且没有引起明显的毒性。

此外,在 LNP 的表面进行靶向免疫细胞表面受体的功能性修饰,或与佐剂共同给药,可增强免疫刺激。Shi 等^[24]将 Pam2Cys(一种可通过 Toll 样受体(TLR)2/6 途径发出信号的简单合成代谢脂氨基酸)引入 LNP,实现了与 mRNA 的共同递送。结果显示,使用由此产生的 mRNA-LNP (Pam2Cys)进行免疫,可通过诱导 IL-12 和 IL-17 等细胞因子改善肿瘤引流淋巴结(tumor-draining lymph nodes, TDLN)的免疫微环境。

2.2 聚合物纳米颗粒 (polymer nanoparticles)

目前常用于 mRNA 递送的聚合物材料主要有聚乙烯亚胺(polyethyleneimine, PEI)、基于聚酰胺-胺(poly-amidoamine, PAMAM)和聚丙烯亚胺(polypropyleneimine, PPI)的树枝状大分子、聚氨基酯(poly β -aminoester, PBAE)、壳聚糖等^[25](图 3)。与 LNP 相比,基于聚合物的递送系统具有较高的多分散性、分子量和电荷密度,这导致基于聚合物的递送系统纯度较低、清除率较低且毒性较大。因此,它们在 mRNA 递送方面的临床应用不如可电离脂质纳米粒广泛。为了提高聚合物材料的转染效率和稳定性,并降低其毒性,人们对其结构进行了改造,包括添加脂质尾部、超支化基团和可生物降解分子^[26]。

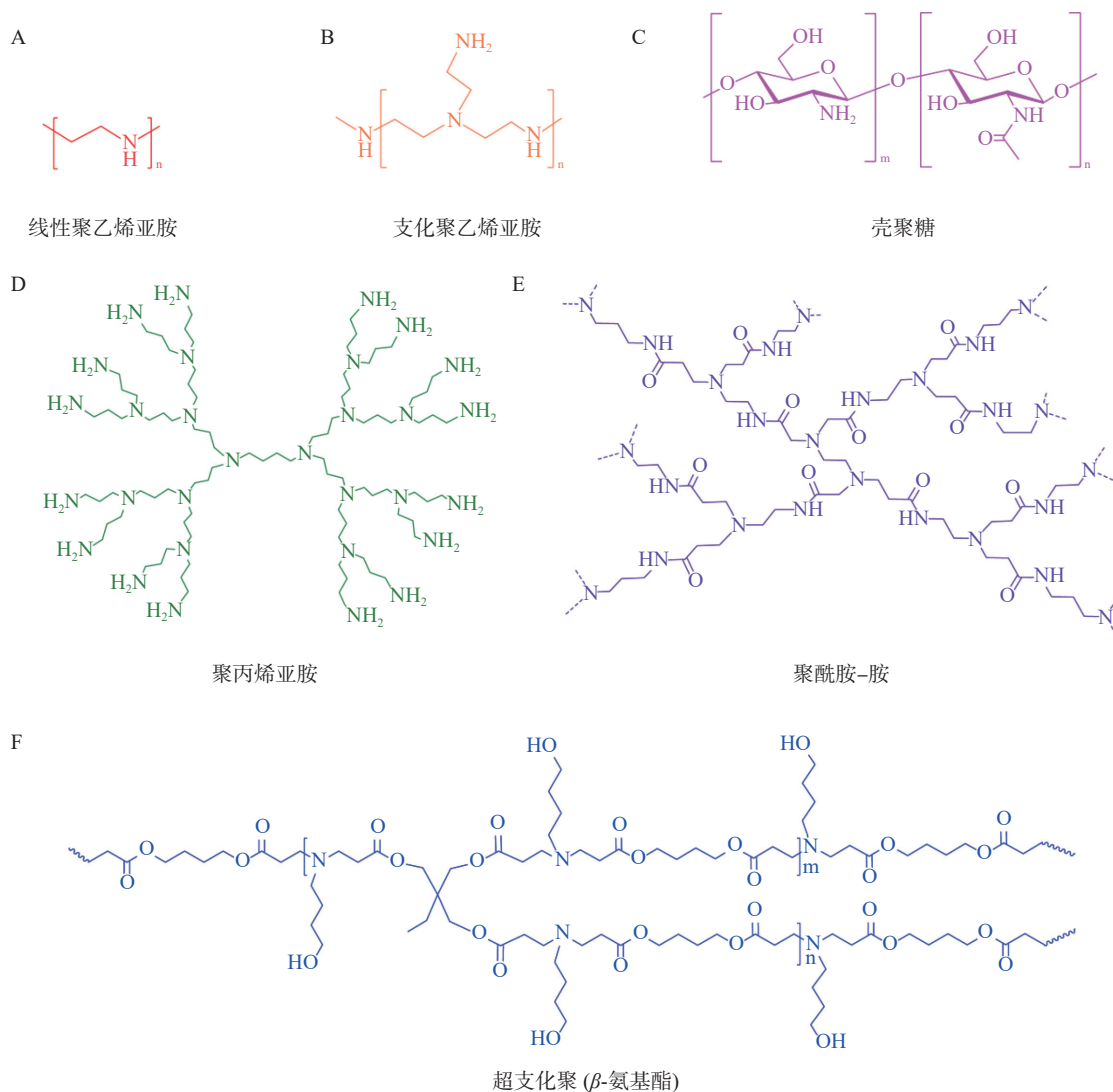


图3 几种常见的基于聚合物的非病毒递送系统的化学结构

PEI 含有大量的氨基,在生理 pH 值下可被质子化带正电荷。而 mRNA 是一种带负电的分子。因此,PEI 通过静电相互作用与 mRNA 紧密地结合形成纳米复合物^[27]。此复合物可以有效地压缩 mRNA,并在一定程度上保护 mRNA 免受外界酶的降解^[28]。在体内,PEI 充当“质子海绵”促进 mRNA 释放到细胞质。然而,由于高电荷密度和高分子量,PEI 具有较大的全身毒性和低生物降解性。用脂肪链修饰的低分子量 PEI 已被用于 mRNA 递送以降低毒性,如 Peng 等^[29]合成了一种氟烷烃接枝的聚乙烯亚胺(F-PEI)。结果显示由 F-PEI 和编码肿瘤抗原的 mRNA 自组装形成的疫苗,无额外的佐剂,即可诱导树突状细胞成熟并触发有效的抗原呈递,从而引发抗肿瘤免疫反应。

树枝状大分子(dendrimers)是一类具有树枝状结构,由低聚物通过支化单元重复、线性连接而成的大分子,其通常由内核、聚合物主链和树枝单元

的侧链组成^[30,31]。作为一种阳离子聚合物,树枝状大分子的细胞毒性也需要通过表面改性来降低。England 等^[32]使用赖氨酸作为位点选择性锚,通过酰胺化反应引入了聚磺酰精氨酸和咪唑基团对 PAMAM(P)和赖氨酸(L)树枝状大分子进行了化学改性。实验结果显示,与市售的转染剂 jetPEI® 相比,改性的 PAMAM 树枝状大分子显示出更高的 mRNA 转染效率。

2.3 肽类纳米粒 (peptide-based nanoparticles)

除了基于聚合物和脂质纳米粒的载体外,还可以使用基于肽类的载体递送 mRNA。肽类由可生物降解的氨基酸组成,因此其具有高度的生物相容性。鱼精蛋白和细胞穿膜肽 (cell-penetrating peptides, CPPs) 是两种基于肽的载体,可用于 mRNA 递送。鱼精蛋白是一种天然的富含精氨酸的阳离子蛋白,可以把带负电的 mRNA 分子络合成纳米级别的核酸颗粒^[33]。此外,鱼精蛋白-mRNA 组成

的纳米级颗粒还可以进一步制备成脂质纳米颗粒,这种脂质-鱼精蛋白-mRNA(lipid/protamine/mRNA, LPR)的制剂形式,兼有脂质纳米粒和鱼精蛋白的优势^[34,35]。Shen等^[36]制备了一种由鱼精蛋白/mRNA核和脂质壳组成的 mRNA 肿瘤疫苗(MVP)。结果显示, MVP 中的 mRNA 核和脂质壳可充分刺激树突状细胞中 I 型干扰素和炎症细胞因子的表达,在小鼠结直肠肿瘤和黑色素瘤模型中引起了有效的抗肿瘤免疫。

CPPs 是一类由不多于 30 个氨基酸组成的小分子多肽。CPPs 在生理 pH 值下带正电荷,可以与带负电荷的 mRNA 形成纳米结构^[37]。Men等^[38]将肿瘤细胞裂解液引入到 DMP 纳米颗粒[由 DOTAP 和(乙二醇)-b-聚(ε-己内酯)(mPEG-PCL)自组装形成]中,并将 CPPs 修饰在 DMP 表面,形成 CLSV 系统。然后将编码 IL-22 结合蛋白(interleukin-22 binding protein, IL-22BP)的 mRNA 与 CLSV 混合形成 CLSV/IL-22BP 复合物。结果表明,所构建的 CLSV 达到了激活免疫反应和增强 mRNA 递送的双重目的,在体外和体内均表现出较强的抑制肿瘤细胞生长的能力。

2.4 无机纳米材料(inorganic nanoparticles, INPs)

无机纳米颗粒是一种多功能纳米平台。虽然 INPs 的生物相容性不如脂质纳米粒和聚合物,但是 INPs 可以通过表面功能化修饰,获得具有适当的溶解度和分散性的纳米粒子。并且某些 INPs 具有磁性和光学性质,可实现对肿瘤的成像和消融^[39]。典型的 INPs 包括金纳米粒子、二氧化硅纳米粒子、氧化铁纳米粒子、量子点等。

常用的 INPs 是介孔二氧化硅纳米粒子(mesoporous silica, MSN),其具有孔道均匀、高比表面积、大孔容和可生物降解性等优点。Phua等^[40]开发了一种介孔二氧化硅纳米颗粒-mRNA(MSN-mRNA)皮下递送系统。结果显示,将编码卵清蛋白和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的裸 mRNA 和 C16@MSNs组成的 MSN-mRNA 疫苗配方应用于小鼠 E.G7-OVA 预防性肿瘤模型时,产生了显著的肿瘤抑制作用。其次,INPs 还可以与聚合物和脂质纳米粒联合,用于 mRNA 的递送。Shin等^[41]开发了一种基于聚乙烯亚胺修饰的多孔二氧化硅纳米颗粒(PPSN)的递送平台,其携带细胞因子 mRNA 用于体内局部免疫治疗。结果表明,PPSN 在定位 mRNA 翻译方面明显比美国食品药品监督管理局批准的 LNP 更有效。该研究显示了 PPSN 介导的 mRNA 递送作为肿瘤免疫疗法中基于 mRNA 治疗的特异性、有效性和安全性平台的潜力。

3 非病毒递送系统在 mRNA 肿瘤疫苗中的应用

基于肿瘤的特点编码特异性抗原,使其顺利地免疫细胞识别以激活免疫应答,是 mRNA 肿瘤疫苗的核心作用机制。现阶段主要研究的 mRNA 肿瘤疫苗编码的抗原主要有肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)、肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)和免疫调节因子 3 种类型^[42]。通过对非病毒载体和对机体免疫系统研究不断深入,目前已有多项 mRNA 肿瘤疫苗进入临床试验。中国进入临床试验阶段的 mRNA 肿瘤疫苗如表 1 所示。

表 1 中国进入临床试验阶段的 mRNA 肿瘤疫苗

疫苗登记号	适应症	申办单位	研发阶段
ChiCTR2300071001	EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌	苏州艾博生物科技有限公司	探索性研究/预试验
CTR20232018	晚期实体瘤	北京立康生命科技有限公司	I 期临床
CTR20240438	新诊断的原发性脑胶质母细胞瘤(WHO 4级)	北京启辰生生物科技有限公司	I 期临床
ChiCTR2300077339	晚期胰腺癌	中国人民解放军总医院	I 期临床
ChiCTR2300071740	HPV16/18阳性的不可切除的复发性或转移性实体瘤	南阳医学高等专科学校第一附属医院	I 期临床
ChiCTR2200066118	晚期黑色素瘤	南阳医学高等专科学校第一附属医院	I 期临床
ChiCTR2200056172	晚期实体瘤	蚌埠医学院第一附属医院	I 期临床
ChiCTR2000029301	胃癌,食管癌	深圳市新合生物医疗科技有限公司	I 期临床
ChiCTR1900023000	晚期恶性实体瘤	斯微(上海)生物科技有限公司	I 期临床

3.1 编码 TSA 的 mRNA 肿瘤疫苗

肿瘤特异性抗原是体细胞中的非同义突变产生非自体蛋白^[43],仅在肿瘤细胞中表达,而在正常

细胞中不表达,因此支持对患者个体肿瘤抗原产生特异性免疫反应^[44]。多个编码 TSA 的 mRNA 肿瘤疫苗已完成了 I/II 期临床试验^[45]。BNT 122 是

BioNTech 和 Genentech 公司联合研发的一款编码胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者的 20 种新抗原的 mRNA 疫苗,使用 LNP 进行静脉注射给药。I 期临床试验结果显示,在手术切除后的 PDAC 患者中,将 BNT 122 与化疗和免疫检查点疗法联用时,该 mRNA 疫苗对延缓 PDAC 患者的复发具有潜力。目前基于 BNT122 针对黑色素瘤和结直肠癌的治疗处于 II 期临床试验阶段,针对实体瘤的临床试验即将进行 II 期临床试验^[46]。

3.2 编码 TAA 的 mRNA 肿瘤疫苗

肿瘤相关抗原是一种在正常组织中表达但在肿瘤组织中过表达的抗原。具有肿瘤特异性弱、中枢免疫耐受性强、免疫原性弱的特点^[47]。目前,利用多种 TAA 组合开发 mRNA 疫苗已成为一种趋势。BI 1361 849 是 Ludwig 癌症研究所研发的一款编码 NY-ESO-1、MAGE-C2、MAGE-C1、survivin、5T4 和 MUC1 这 6 种 TAA 的 mRNA 疫苗,其使用鱼精蛋白作为载体。I b 期临床研究评估了 BI-1361 849 联合局部放疗对 IV 期非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)患者的有效性和安全性,结果显示,BI-1361 849 具有良好的耐受性和免疫原性。2017 年 12 月,在美国启动了 BI-1361 849 与抗程序性死亡配体 1 durvalumab 和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)抗体 tremelimumab 联用治疗 NSCLC 的 I/II 期临床试验。

3.3 编码免疫调节因子的 mRNA 肿瘤疫苗

免疫调节因子是一类能够刺激或抑制特定免疫细胞功能的分子,包括细胞因子、共刺激因子等^[48]。靶向肿瘤微环境实现肿瘤免疫治疗是目前抗肿瘤技术研究的热点。免疫调节因子可以重新激活免疫系统的抗肿瘤免疫反应并重塑积极的免疫微环境^[49]。此外,编码免疫调节因子的 mRNA 疫苗还可作为编码 TAA 的 mRNA 疫苗的佐剂。mRNA-2752 是 Moderna 公司研发的一款编码人 OX40L、IL-23 和 IL-36 γ 的 mRNA 疫苗,其使用 LNP 作为载药系统,通过瘤内注射给药。在 I 期的一项剂量递增研究(NCT03739931)中,mRNA-2752 与免疫检查点阻断治疗剂 durvalumab 共同给药显示出抗肿瘤作用。目前 mRNA-2752 针对于三阴性乳腺癌、泌尿上皮癌、淋巴瘤和免疫检查点难治性黑色素瘤和非小细胞肺癌的 I 期临床人体耐受性试验正在进行中。

4 总结与展望

随着分子生物学的发展,mRNA 疫苗给肿瘤免疫治疗带来了前所未有的希望。通过对 mRNA 化学修饰的改进以及开发更高效的非病毒载体递送系统可以提高 mRNA 肿瘤疫苗的安全性、稳定性和递送效率。基于基因治疗的良好前景,未来 mRNA 肿瘤疫苗的非病毒递送系统的主要发展方向可能包含以下几个方面:①将不同类型的非病毒载体联用共同递送 mRNA 疫苗,以结合不同类型载体的优点,实现提高纳米粒子稳定性、生物相容性和降低毒性等目的。②对非病毒载体进行功能化修饰以实现 mRNA 肿瘤疫苗的靶向性、光响应性、荧光可视性、pH 响应性释放等功能。③阐明非病毒载体结构与其功能的关系,以及进入人体后与肿瘤微环境的相互作用机制。目前,正在开展许多基于脂质纳米颗粒、脂质-鱼精蛋白、阳离子脂质复合物和脂质多聚复合物等非病毒递送系统的 mRNA 肿瘤疫苗的临床试验。相信伴随多组学技术的发展和跨学科的融合,未来肿瘤特异性抗原的筛选将变得越来越精确。随着对非病毒递送系统研究的不断深入,mRNA 肿瘤疫苗将在未来的肿瘤治疗中发挥巨大的作用。

【参考文献】

- [1] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104.
- [2] FAGHFURI E, POURFARZI F, FAGHFOURI A H, et al. Recent developments of RNA-based vaccines in cancer immunotherapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(2): 201-218.
- [3] WANG X J, WANG W, ZOU S Y, et al. Combination therapy of KRAS G12V mRNA vaccine and pembrolizumab: clinical benefit in patients with advanced solid tumors[J]. *Cell Res*, 2024, 34(9): 661-664.
- [4] YOO Y J, LEE C H, PARK S H, et al. Nanoparticle-based delivery strategies of multifaceted immunomodulatory RNA for cancer immunotherapy[J]. *J Controlled Release*, 2022, 343: 564-583.
- [5] LIU X Q, HUANG P, YANG R S, et al. mRNA cancer vaccines: construction and boosting strategies[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(20): 19550-19580.
- [6] CHEN J J, CHEN J Z, XU Q B. Current developments and challenges of mRNA vaccines[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2022, 24: 85-109.
- [7] WADHWA A, ALJABBARI A, LOKRAS A, et al. Opportunities and challenges in the delivery of mRNA-based vaccines[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 102.
- [8] KIM J, EYGERIS Y, RYALS R C, et al. Strategies for non-vi-

- ral vectors targeting organs beyond the liver[J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(4): 428-447.
- [9] LANGER R, FOLKMAN J. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules[J]. *Nature*, 1976, 263(5580): 797-800.
- [10] DIMITRIADIS G J. Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes[J]. *Nature*, 1978, 274(5674): 923-924.
- [11] WOLFF J A, MALONE R W, WILLIAMS P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo[J]. *Science*, 1990, 247(4949 Pt 1): 1465-1468.
- [12] MARTINON F, KRISHNAN S, LENZEN G, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA[J]. *Eur J Immunol*, 1993, 23(7): 1719-1722.
- [13] CONRY R M, LOBUGLIO A F, WRIGHT M, et al. Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(7): 1397-1400.
- [14] PATIL S, GAO Y G, LIN X, et al. The development of functional non-viral vectors for gene delivery[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5491.
- [15] 陈昕璐, 高原, 李鹃鹏, 等. mRNA 脂质纳米粒载药系统的构建及体外评价 [J]. *药学实践与服务*, 2023, 41(5): 291-295.
- [16] COVID-19 vaccine tracker and landscape[EB/OL].(2023-03-30)[2024-05-23]<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [17] PENG L, WAGNER E. Polymeric carriers for nucleic acid delivery: current designs and future directions[J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(10): 3613-3626.
- [18] HALD ALBERTSEN C, KULKARNI J A, WITZIGMANN D, et al. The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy[J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2022, 188: 114416.
- [19] XIONG H, LIU S, WEI T, et al. Theranostic dendrimer-based lipid nanoparticles containing PEGylated BODIPY dyes for tumor imaging and systemic mRNA delivery in vivo[J]. *J Controlled Release*, 2020, 325: 198-205.
- [20] TSAKIRI M, ZIVKO C, DEMETZOS C, et al. Lipid-based nanoparticles and RNA as innovative neuro-therapeutics[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 900610.
- [21] EYGERIS Y, GUPTA M, KIM J, et al. Chemistry of lipid nanoparticles for RNA delivery[J]. *Acc Chem Res*, 2022, 55(1): 2-12.
- [22] ZHANG Y B, YAN J Y, HOU X C, et al. STING agonist-derived LNP-mRNA vaccine enhances protective immunity against SARS-CoV-2[J]. *Nano Lett*, 2023, 23(7): 2593-2600.
- [23] LIU J Q, ZHANG C X, ZHANG X F, et al. Intratumoral delivery of IL-12 and IL-27 mRNA using lipid nanoparticles for cancer immunotherapy[J]. *J Controlled Release*, 2022, 345: 306-313.
- [24] GU Y Z, YANG J Y, HE C, et al. Incorporation of a Toll-like receptor 2/6 agonist potentiates mRNA vaccines against cancer and infectious diseases[J]. *Signal Transduction Targeted Ther*, 2023, 8(1): 273.
- [25] KOWALSKI P S, RUDRA A, MIAO L, et al. Delivering the messenger: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(4): 710-728.
- [26] ZENG C X, ZHANG C X, WALKER P G, et al. Formulation and delivery technologies for mRNA vaccines[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2022, 440: 71-110.
- [27] YIN Y, LI X Y, MA H X, et al. In situ transforming RNA nanovaccines from polyethylenimine functionalized graphene oxide hydrogel for durable cancer immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(5): 2224-2231.
- [28] KIM M, OH J, LEE Y, et al. Delivery of self-replicating messenger RNA into the brain for the treatment of ischemic stroke[J]. *J Controlled Release*, 2022, 350: 471-485.
- [29] LI J, WU Y, XIANG J, et al. Fluoroalkane modified cationic polymers for personalized mRNA cancer vaccines[J]. *Chem Eng J*, 2023, 456: 140930.
- [30] PÉREZ-FERREIRO M, ABELAIRAS A M, CRIADO A, et al. Dendrimers: exploring their wide structural variety and applications[J]. *Polymers*, 2023, 15(22): 4369.
- [31] ABEDI-GABALLU F, DEGHAN G, GHAFARI M, et al. PAMAM dendrimers as efficient drug and gene delivery nanosystems for cancer therapy[J]. *Appl Mater Today*, 2018, 12: 177-190.
- [32] JOUBERT F, MUNSON M J, SABIRSH A, et al. Precise and systematic end group chemistry modifications on PAMAM and poly(L-lysine)dendrimers to improve cytosolic delivery of mRNA[J]. *J Controlled Release*, 2023, 356: 580-594.
- [33] JARZEBSKA N T, LAUCHLI S, ISELIN C, et al. Functional differences between protamine preparations for the transfection of mRNA[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1231-1235.
- [34] MOHAMAD RAZIF M I, NIZAR N, ZAINAL ABIDIN N H, et al. Emergence of mRNA vaccines in the management of cancer[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2023, 22(1): 629-642.
- [35] WANG Y H, SU H H, YANG Y, et al. Systemic delivery of modified mRNA encoding herpes simplex virus 1 thymidine kinase for targeted cancer gene therapy[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(2): 358-367.
- [36] CHEN Z, MENG C Y, MAI J H, et al. An mRNA vaccine elicits STING-dependent antitumor immune responses[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(3): 1274-1286.
- [37] TIMOTIEVICH E D, SHILOVSKIY I P, KHAITOV M R. Cell-penetrating peptides as vehicles for delivery of therapeutic nucleic acids. mechanisms and application in medicine[J]. *Biochemistry*, 2023, 88(11): 1800-1817.
- [38] HUANG J, WANG K Y, FU X Z, et al. Efficient colon cancer immunogene therapy through co-delivery of IL-22BP mRNA and tumor cell lysate by CLSV nanoparticles[J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 8059-8075.
- [39] WANG X Y, LIN C, CHANG W J, et al. Thiolated hyaluronic acid and catalase-enhanced CD44-targeting and oxygen self-supplying nanoplatforms with photothermal/photodynamic effects against hypoxic breast cancer cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 221: 121-134.

- [40] ZHANG W, LIU Y, MIN CHIN J, et al. Sustained release of PKR inhibitor C16 from mesoporous silica nanoparticles significantly enhances mRNA translation and anti-tumor vaccination[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 163: 179-187.
- [41] SHIN H, KANG S, WON C, et al. Enhanced local delivery of engineered IL-2 mRNA by porous silica nanoparticles to promote effective antitumor immunity[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(17): 17554-17567.
- [42] LIU Y X, YAN Q J, ZENG Z Y, et al. Advances and prospects of mRNA vaccines in cancer immunotherapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(2): 189068.
- [43] PENG M, MO Y Z, WANG Y A, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 128.
- [44] ZHANG X Y, CUI H Q, ZHANG W J, et al. Engineered tumor cell-derived vaccines against cancer: The art of combating poison with poison[J]. *Bioact Mater*, 2023, 22: 491-517.
- [45] CAFRI G, GARTNER J J, 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.
- [46] ROJAS L A, SETHNA Z, SOARES K C, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2023, 618(7963): 144-150.
- [47] ROUDKO V, GREENBAUM B, BHARDWAJ N. Computational prediction and validation of tumor-associated neoantigens[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 27.
- [48] ZHANG H X, XIA X J. RNA cancer vaccines: developing mRNA nanovaccine with self-adjuvant property for cancer immunotherapy[J]. *Hum Vaccines Immunother*, 2021, 17(9): 2995-2998.
- [49] ANDERSON N M, SIMON M C. The tumor microenvironment[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(16): R921-R925.
- [收稿日期] 2024-10-21 [修回日期] 2024-11-18
[本文编辑] 李春德

(上接第 108 页)

- [43] TONG K I, KATOH Y, KUSUNOKI H, et al. Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: characterization of the two-site molecular recognition model[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(8): 2887-2900.
- [44] DAVIES T G, WIXTED W E, COYLE J E, et al. Monoacidic inhibitors of the kelch-like ECH-associated protein 1: nuclear factor erythroid 2-related factor 2(KEAP1: NRF2)protein-protein interaction with high cell potency identified by fragment-based discovery[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(8): 3991-4006.
- [45] KASEDA S, SANNOMIYA Y, HORIZONO J, et al. Novel Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitor UBE-1099 ameliorates progressive phenotype in alport syndrome mouse model[J]. *Kidney360*, 2022, 3(4): 687-699.
- [46] BERTRAND H C, SCHAAP M, BAIRD L, et al. Design, synthesis, and evaluation of triazole derivatives that induce Nrf2 dependent gene products and inhibit the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18): 7186-7194.
- [47] LAO Y Q, WANG Y, CHEN J W, et al. Synthesis and biological evaluation of 1, 2, 4-triazole derivatives as potential Nrf2 activators for the treatment of cerebral ischemic injury[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 236: 114315.
- [48] COSIMELLI B, GRECO G, LANERI S, et al. Identification of novel indole derivatives acting as inhibitors of the Keap1-Nrf2 interaction[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34(1): 1152-1157.
- [49] HERRERA-AROZAMENA C, ESTRADA-VALENCIA M, PÉREZ C, et al. Tuning melatonin receptor subtype selectivity in oxadiazolone-based analogues: Discovery of QR2 ligands and NRF2 activators with neurogenic properties[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 190: 112090.
- [50] ZHOU H S, HU L B, ZHANG H, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of indoline-based kelch-like ECH-associated protein 1-nuclear factor(erythroid-derived 2)-like 2(Keap1-Nrf2)protein-protein interaction inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(19): 11149-11168.
- [51] ZHOU H S, WANG Y, YOU Q D, et al. Recent progress in the development of small molecule Nrf2 activators: a patent review(2017-present)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(3): 209-225.
- [52] ZHANG ZX, TIAN SW, YOU Y. The pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative and psychiatric disorders[J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(3): 312-314.
- [53] YANG Y Y, LI X Y, PENG L Y, et al. Tanshindiol C inhibits oxidized low-density lipoprotein induced macrophage foam cell formation via a peroxiredoxin 1 dependent pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(3): 882-890.
- [54] JAKOBS P, SERBULEA V, LEITINGER N, et al. Nuclear factor(erythroid-derived 2)-like 2 and thioredoxin-1 in atherosclerosis and ischemia/reperfusion injury in the heart[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(12): 630-644.
- [55] CLERICI S, BOLETTA A. Role of the KEAP1-NRF2 axis in renal cell carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3458.
- [56] TORRES V E, CHAPMAN A B, DEVUYST O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1930-1942.
- [57] WU K C, LIU J, KLAASSEN C D. Role of Nrf2 in preventing ethanol-induced oxidative stress and lipid accumulation[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 262(3): 321-329.
- [58] LIU WJ, CHEN WW, CHEN JY, et al. Baicalin attenuated metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by suppressing oxidative stress and inflammation via the p62-Keap1-Nrf2 signalling pathway in db/db mice [J]. *Phytother Res*, 2023: 1-16.
- [收稿日期] 2024-05-09 [修回日期] 2024-12-26
[本文编辑] 李睿旻