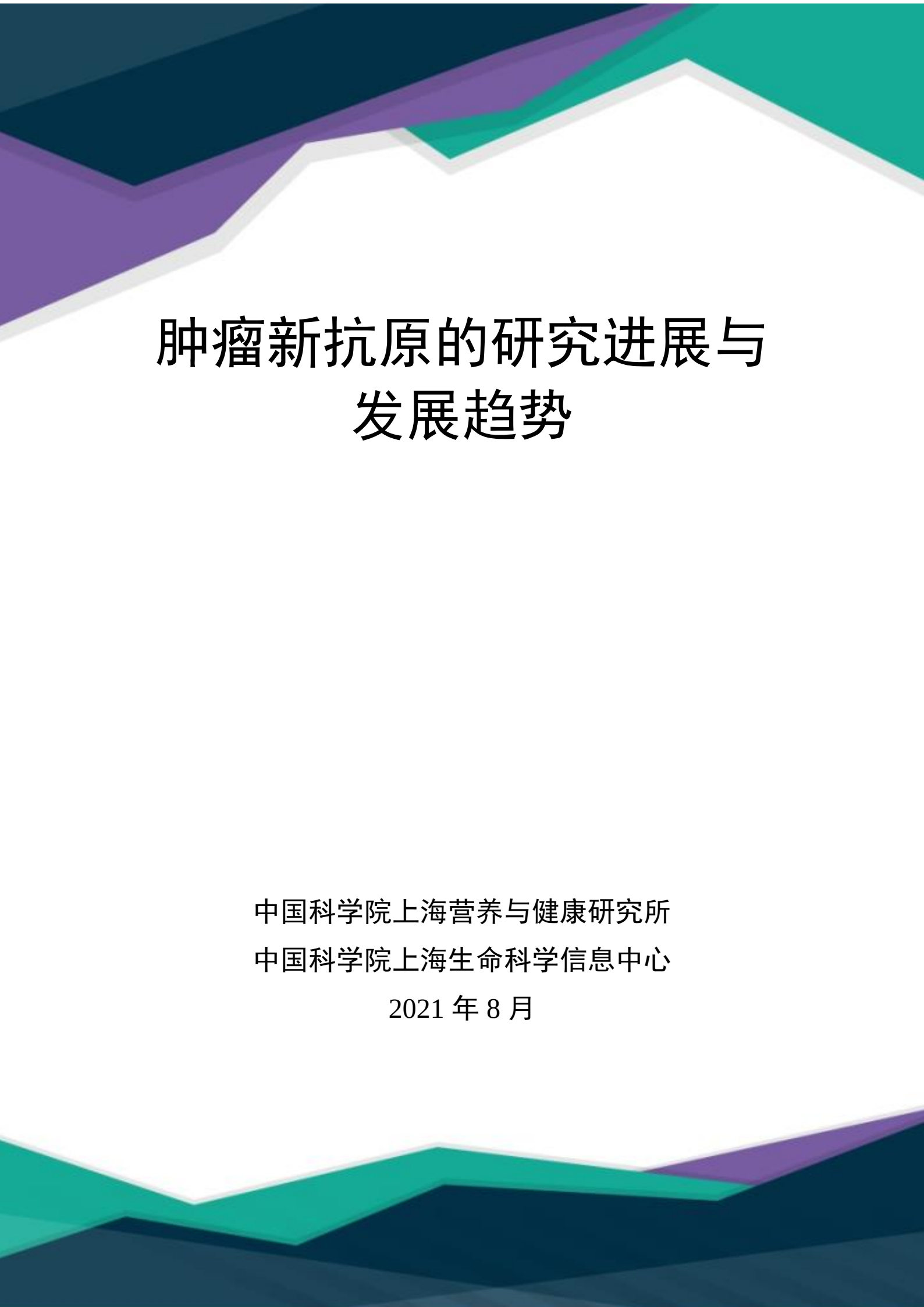




肿瘤新抗原的研究进展与 发展趋势

中国科学院上海营养与健康研究所
中国科学院上海生命科学信息中心

2021 年 8 月

目 录

1.	肿瘤新抗原基础研究进展	1
1.1.	科技论文趋势分析	1
1.1.1.	科技论文年度趋势分析	1
1.1.2.	科技论文国家与地区分布	2
1.1.3.	科技论文机构分布情况	2
1.1.4.	科技论文发表期刊分布情况	4
1.2.	肿瘤新抗原重点研究领域分析	4
1.2.1	肿瘤新抗原靶点的预测发现	5
1.2.2	基于新抗原的肿瘤疫苗研发	8
1.2.3	基于新抗原的细胞过继免疫疗法开发	12
1.2.4	新抗原药物研发优化及局限	13
1.2.5	代表性临床试验研究进展分析	18
1.3.	肿瘤新抗原高被引及 CNS 文献分析	19
2.	肿瘤新抗原临床试验开展情况	24
2.1.	临床试验年度趋势	24
2.2.	临床试验阶段分布	25
2.3.	临床试验国家或地区分布	26
2.4.	临床试验申办机构与合作机构分析	26
2.5.	临床试验适应症分布	27
2.6.	肿瘤新抗原药物研发情况	28
3.	肿瘤新抗原知识产权布局	30
3.1.	专利申请趋势分析	30
3.1.1.	专利申请年度趋势分析	30
3.1.2.	专利申请国家与地区分布	31
3.1.3.	专利申请机构分布情况	32
3.1.4.	专利转让情况分析	34
3.1.5.	我国专利申请法律状态分析	34
3.2.	肿瘤新抗原重点专利申请领域分析	35

3.2.1.	国内肿瘤新抗原重点布局领域.....	35
3.2.2.	国外肿瘤新抗原重点布局领域.....	36

1. 肿瘤新抗原基础研究进展

随着新一代测序成本的下降、多肽设计制作技术的成熟和计算机技术的进步，找出肿瘤细胞不同于正常细胞的抗原成为可能。这类抗原被称为肿瘤新抗原。肿瘤新抗原可以用来培养靶

向性更强的 T 淋巴细胞，可以用于免疫检查点封锁疗法应答的预测，也可以用于治疗性疫苗接种策略，因而在诊断和治疗中的潜在用途越发重要。

对肿瘤新抗原领域的 SCI 论文发表趋势进行分析，该领域自 2015 年起论文数量飞速增长。肿瘤新抗原并非一个完全新的领域，肿瘤新抗原主要指的是肿瘤特异性抗原（tumor specific antigen, TSA），国际对于肿瘤新抗原的研究可以追溯到 20 世纪 60 年代，截止 2021 年 8 月 26 日共发表相关文献 3067 篇。我国对于肿瘤新抗原的研究主要集中于 2015 年以后，截止 2021 年 8 月 26 日共发表相关文献 464 篇。20 世纪的肿瘤新抗原研究主要集中于肿瘤新抗原的发现及对肿瘤形成机制的研究，尚未将其用于免疫治疗领域。2015 年后，随着肿瘤免疫治疗的飞速发展，基于肿瘤新抗原的肿瘤诊断与治疗产品成为科学界关注的焦点，预测肿瘤新抗原将成为肿瘤疾病领域未来的热点。

1.1. 科技论文趋势分析

1.1.1. 科技论文年度趋势分析

从肿瘤新抗原基础研究领域的年度趋势来看，因为肿瘤新抗原领域的论文主要集中于 2011 年后，因此，选择 2011 年至 2021 年的论文对公开文献的情况进行分析。2011 年至 2021 年，全球肿瘤新抗原领域科技论文总数为 2274 篇，我国在该领域论文总数为 439 篇，占全球肿瘤新抗原领域科技论文总数的 19.3%。从趋势来看，随着我国在肿瘤新抗原领域的科研投入逐年增大，我国在肿瘤新抗原领域科技论文数量持续增长，从 2011 年的 5 篇增长至 2021 年的 124 篇。同时，我国在肿瘤新抗原领域对于全球基础研究的贡献也逐年提升，从 2011 年的 9.8% 增长至 2021 年的 34.1%。

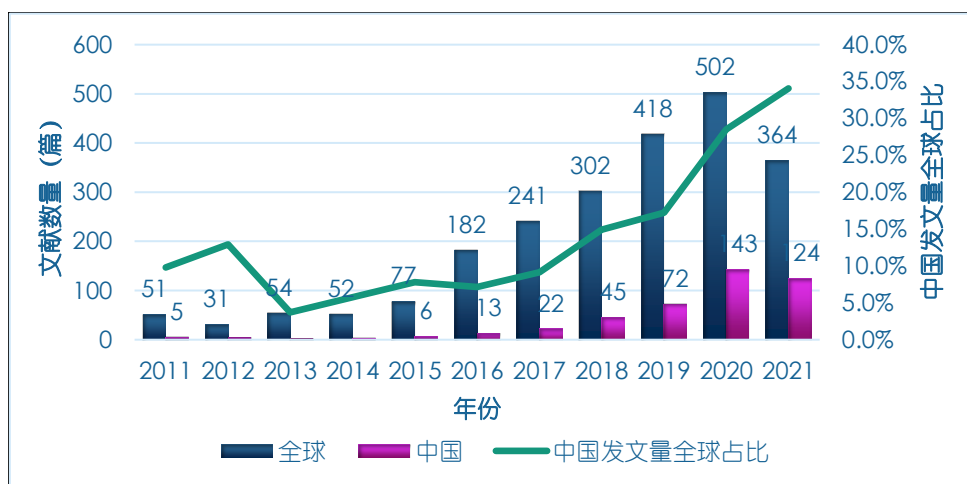


图 1 2011 年至 2021 年肿瘤新抗原领域发文数量年度趋势

数据来源：Web of Science

1.1.2. 科技论文国家与地区分布

从肿瘤新抗原基础研究领域的国家排名来看，2011 年至 2021 年，美国、中国、德国、英国、意大利是在大豆领域发文量最多的 5 个国家。其中，美国在肿瘤新抗原基础研究领域具有绝对的领先地位，2011 年至 2021 年共发表肿瘤新抗原领域论文 1096 篇，占全球总发文量的 48.2%，远远超过其他国家。中国其次，2011 年至 2021 年共发表科技论文 439 篇，占发文总量的 19.3%。

表 1 2011 年至 2021 年肿瘤新抗原领域 TOP10 发文国家或地区

排名	国家或地区	文献数量（篇）	全球发文量占比
1	美国	1096	48.2%
2	中国	439	19.3%
3	德国	232	10.2%
4	英国	145	6.4%
5	意大利	130	5.7%
6	日本	130	5.7%
7	荷兰	116	5.1%
8	法国	114	5.0%
9	加拿大	83	3.6%
10	加拿大	83	3.6%

数据来源：Web of Science

1.1.3. 科技论文机构分布情况

从肿瘤新抗原基础研究领域的全球机构排名来看，美国的高校与研究机构在

肿瘤新抗原领域具有绝对的领先地位。2011 年至 2021 年，哈佛大学、德克萨斯大学系统、加州大学系统、丹娜法伯癌症研究院、纪念斯隆-凯特琳癌症中心是在肿瘤新抗原领域发文量最多的 5 个机构。其中，哈佛大学发文量最多，为 138 篇。我国机构在 2011 年-2020 年全球肿瘤新抗原领域科技论文 TOP10 机构排名最高的机构为中国科学院，共发文 54 篇，与全球该领域的优势院校相比仍有较大差距。

表 2 2011 年至 2021 年全球肿瘤新抗原领域 TOP10 研究机构

排名	机构名称	文献数量（篇）	所属国家
1	哈佛大学	138	美国
2	德克萨斯大学系统	101	美国
3	加州大学系统	97	美国
4	丹娜法伯癌症研究院	94	美国
5	纪念斯隆-凯特琳癌症中心	91	美国
6	美国国立卫生研究院	87	美国
7	德国亥姆霍兹联合会	82	德国
8	法国国家健康与医学研究院	81	法国
9	哈佛医学院	78	美国
10	UTMD 安德森癌症中心	77	美国
22	中国科学院	54	美国

数据来源：Web of Science

从肿瘤新抗原基础研究领域的我国机构排名来看，2011 年至 2021 年，中国科学院、中山大学、中国医学科学院北京协和医院、上海交通大学、复旦大学是在肿瘤新抗原领域发文量最多的 5 个机构，其中中国科学院发文量最大，共发表论文 54 篇，占我国发文总量的 12.3%。值得注意的是，除了中国科学院外，我国肿瘤新抗原领域 TOP10 研究机构均有较为强大的附属医院，因为肿瘤新抗原主要涉及新抗原在肿瘤诊断与治疗领域的研究，因此，医学院的加持对于该机构肿瘤新抗原的研究具有重要的推动作用。

表 3 2011 年至 2021 年我国肿瘤新抗原领域 TOP10 研究机构

排名	机构名称	文献数量（篇）	我国发文量占比
1	中国科学院	54	12.3%
2	中山大学	37	8.4%
3	中国医学科学院北京协和医院	30	6.8%
4	上海交通大学	30	6.8%

5	浙江大学	25	5.7%
6	复旦大学	23	5.2%
7	南方医科大学	23	5.2%
8	四川大学	23	5.2%
9	北京大学	21	4.8%
10	同济大学	18	4.1%

数据来源：Web of Science

1.1.4. 科技论文发表期刊分布情况

从肿瘤新抗原基础研究领域的发表期刊来看，2011 年至 2021 年，*Frontiers In Immunology*、*Oncoimmunology*、*Cancers*、*Clinical Cancer Research*、*Cancer Immunology Research* 是在肿瘤新抗原领域发文量最多的 5 个期刊，其中 *Frontiers In Immunology* 是肿瘤新抗原领域发文量最大的期刊，共发表相关论文 99 篇，期刊影响因子为 7.6。作为肿瘤治疗的新兴领域，肿瘤新抗原领域的研究受到了极大的关注，从 2011 年至 2021 年全球肿瘤新抗原领域 TOP10 发文期刊可见，该领域发文的期刊平均影响因子达到了 9.1，可见该领域的研究潜力备受认可。

表 4 2011 年至 2021 年全球肿瘤新抗原领域 TOP10 发文期刊

排名	期刊名称	文献数量（篇）	期刊影响因子
1	Frontiers In Immunology	99	7.6
2	Oncoimmunology	86	8.1
3	Cancers	64	6.6
4	Clinical Cancer Research	63	12.5
5	Cancer Immunology Research	58	11.2
6	Journal For Immunotherapy Of Cancer	52	13.8
7	Nature Communications	46	14.9
8	Frontiers In Oncology	44	6.2
9	Cancer Immunology Immunotherapy	42	7.0
10	Plos One	33	3.2

数据来源：Web of Science

1.2. 肿瘤新抗原重点研究领域分析

随着新一代测序成本的下降、多肽设计制作技术的成熟和计算机技术的进步，找出肿瘤细胞不同于正常细胞的抗原成为可能。这类抗原被称为肿瘤新抗原。肿

瘤新抗原可以用来培养靶向性更强的 T 淋巴细胞，可以用于免疫检查点封锁疗法应答的预测，也可以用于治疗性疫苗接种策略，因而在诊断和治疗中的潜在用途越发重要。下面我们梳理了近年来肿瘤新抗原基础研究方面的重点研究领域及研究进展情况。

1.2.1 肿瘤新抗原靶点的预测发现

用于特定肿瘤治疗疫苗研发的基于计算算法的新抗原预测、发现和优先性排序的计算机算法研究，已经成为目前肿瘤新抗原领域的重点研究领域之一。目前部分抗原结合表位如 MHC I 类表位的预测算法已经初步成熟成型，而围绕 MHC II 类分子的表位预测研究仍在迅速推进中。另外由于新表位预测算法提供了过多不能真正诱导有效抗肿瘤免疫应答的“候选表位”，如何优化算法提高有效免疫应答的预测效率为了目前的一大问题。

1.2.1.1 MHC I 类分子抗原结合表位发现

2014 年 Fritsch 等人¹提出 HLA 结合亲和力预测值在中等到强范围 ($IC_{50} < 150 \text{ nmol/l}$) 的多肽更有可能诱导 $CD8^+T$ 细胞的应答。根据此原则利用计算机算法预测 MHC I 类抗原结合表位的研究随后层出不穷，各类计算机预测算法被成功开发。但仅仅基于结合亲和数据的表位预测本身并不能提供关于哪些内源性加工肽将由 MHC I 蛋白呈现在肿瘤细胞和/或 APCs 表面并将有效诱导 $CD8^+T$ 细胞应答的信息。

因此，近年来通过使用质谱(MS)检测从 MHC 蛋白洗脱的肽类分子，从而训练优化更精准的预测算法成为了该领域新的重点发展方向。2017 年，Jurtz 等人²开发了 NetMHCpan-4.0 算法软件，综合利用了结合亲和力数据和洗脱配体数据，显著增加了新抗原的预测准确性。随后 Abelin 等人³使用了可更好结合了内源性抗原处理和提呈过程的特定单等位基因的表达 HLA 的细胞系 (specific mono-allelic HLA-expressing cell lines) 所提供的多肽组学数据，进行更深度的算法训练，进一步显著提高了预测准确性。2020 年 Sarkizova 等人⁴通过增加训练的 HLA 等位基因数量进一步优化了基于质谱检测多肽组学数据的 MHC I 类抗原结合表

¹ Edward F Fritsch, et al. Cancer Immunol Res. 2014 Jun;2(6):522-9. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0227.

² Vanessa Jurtz, et al. J Immunol. 2017 Nov 1;199(9):3360-3368. doi: 10.4049/jimmunol.1700893.

³ Jennifer G Abelin, et al. Immunity. 2017 Feb 21;46(2):315-326. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.007.

⁴ Siranush Sarkizova, et al. Nat Biotechnol. 2020 Feb;38(2):199-209. doi: 10.1038/s41587-019-0322-9.

位预测算法。

除此之外，科学家还尝试通过其他方式进一步提高对肿瘤新抗原的预测发现率。2020 年 Capietto 等人⁵就发现将肽结合槽中突变残基位置的信息纳入到算法的优化和模型训练中可以进一步提高肿瘤新抗原的预测准确率。围绕 MHC I 类抗原结合表位的表位预测算法是目前肿瘤新抗原预测发现领域最为关注的研究热点方向，目前已有相当数量的成熟算法出现；而随着对影响肿瘤新抗原表达、呈递和免疫原性因素的进一步深入，未来将有更为成熟的预测算法不断出现。

1.2.1.2 MHC II 类分子抗原结合表位发现

如前所述，目前关于表位预测的研究大部分围绕 MHC I 类抗原结合表位展开，而 MHC II 类抗原结合表位的研究则发展缓慢，这跟表位的构型差异有关。MHC I 肽结合槽具有闭合的末端，固定了肽表位 8-11 个长度氨基酸以便呈现给 CD8+ T 细胞。相比之下，MHC II 肽结合槽的末端是开放的，这使得位点结合和呈现的肽分子长度更长且更为多变；与 MHC II 分子核心结合的部分侧翼的肽区域可以影响肽的结合，且这些肽可以与多个不同的 MHC II 分子结合⁶。这些 MHC II 分子与肽结合的特性都使得对 MHC II 类抗原结合表位的预测鉴定复杂化。

迄今为止，除了 2017 年 Sahin 等人⁷在 Nature 发表的研究外，各项临床试验中还没有直接将特异性 MHC II 结合新抗原表位纳入新抗原疫苗设计研究中。但由于 CD4+ 辅助 T 细胞对于产生和维持 CD8+ T 细胞应答中发挥重要的作用，MHC II 类分子抗原结合表位的预测算法开发仍在进行。2019 年，Abelin 等人⁸建立了一个用于高通量分析 HLA 配体的单等位 HLA 表达系统，大大推进了 HLA-II 的预测系统研究，该系统被称为“带有标记等位基因结构的单等位基因纯化系统”（mono-allelic purification with tagged allele constructs, MAPTAC）。该系统提供了通过 MS 识别超过 40 个 HLA II 类单个等位基因的肽结合基元的能力，并以此系统开发了一种被称为“neonmhc2”的基于 AI 的预测算法，并成功识别预测了 MHC II 类分子的抗原结合表位。另一项在 2019 年由 Racle 等人⁹发表的研究中，

⁵ Aude-Hélène Capietto, et al. J Exp Med. 2020 Apr 6;217(4):e20190179. doi: 10.1084/jem.20190179.

⁶ Massimo Andreatta, et al. Immunogenetics. 2015 Nov;67(11-12):641-50. doi: 10.1007/s00251-015-0873-y.

⁷ Ugur Sahin, et al. Nature. 2017 Jul 13;547(7662):222-226. doi: 10.1038/nature23003.

⁸ Jennifer G Abelin, et al. Immunity. 2019 Oct 15;51(4):766-779.e17. doi: 10.1016/j.immuni.2019.08.012.

⁹ Julien Racle, et al. Nat Biotechnol. 2019 Nov;37(11):1283-1286. doi: 10.1038/s41587-019-0289-6.

研究者也采用了基于质谱检测数据，并结合模块去卷积和注释的数据处理方式，开发了预测算法 MixMHC2pred。此外，Reynisson 等人¹⁰之前基于免疫表位数据库(IEDB)的肽结合亲和数据开发的 MHCII 结合表位预测算法 NetMHCIIpan 也在 2020 年更新了最新模型，新加入了 NNAlign_MA 算法，使用从 MHCII 蛋白中洗脱肽的 MS 检测数据进行预测模型训练。这些研究强调了目前的一大研发重点领域是增强肿瘤特异性 CD4+ T 细胞应答的诱导，以提高治疗性癌症疫苗的有效性。

除了前述对表位的直接预测，MHC II 抗原结合表位已被间接纳入多肽疫苗设计中。早在 2007 年，Bijker 等人¹¹使用包含了预测可与 CD8+T 细胞结合的 MHC I 抗原表位的长肽链（15-30-mers）进行多肽疫苗设计，从而促进 APC 细胞对多肽的抗原递呈效率，增强 T 细胞刺激。研究结果表明除了在 MHC I 蛋白上按预测表达了 CD8+ T 细胞的结合表位外，这种长肽设计方法同样与 MHC II 蛋白结合的 CD4+ T 细胞抗原结合表位兼容。这种通过 MHC II 类抗原激活的 CD4+ T 细胞，也就是辅助性 T 细胞的免疫应答，对 CD8+ T 细胞的抗癌起着重要的协同作用，从而显著增强抗癌免疫杀伤效率。目前，已经有相当数量的肿瘤疫苗采取这样的设计方案¹²¹³，并且在这些研究中，相对于 CD8+ T 细胞的免疫应答效率，CD4+ T 细胞应答效率表现出更高的优先级。这些现象至少部分反映了开放末端的 MHC II 肽结合槽比结合要求更为严格的 MHC I 肽结合槽具有更高的多肽结合潜力。目前的关于表位预测算法的热点已逐渐从 MHC I 类分子逐渐转向 MHC II 类，是值得重点探索的研发方向之一。

1.2.1.3 其他提高免疫应答的影响因素探讨

如前所述，虽然针对不同类别表位的预测算法正在不断改进，但其他因素也可能会影响预测表位的最终免疫原性，因此目前关于哪些因素影响最终免疫原性预测准确度，又该如何纳入优化这些变量因素也是目前的研究重点之一。根据目前最新的算法模型相关综述¹⁴¹⁵，其他影响免疫原性的因素包括总体基因表达模

¹⁰ Birker Reynisson, et al. J Proteome Res. 2020 Jun 5;19(6):2304-2315. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00874.

¹¹ Martijn S Bijker, et al. J Immunol. 2007 Oct 15;179(8):5033-40. doi: 10.4049/jimmunol.179.8.5033.

¹² Patrick A Ott, et al. Nature. 2017 Jul 13;547(7662):217-221. doi: 10.1038/nature22991.

¹³ Sebastian Kreiter, et al. Nature. 2015 Apr 30;520(7549):692-6. doi: 10.1038/nature14426.

¹⁴ N Schumacher, et al. Annu Rev Immunol. 2019 Apr 26;37:173-200. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053402.

¹⁵ Vladimir Roudko, et al. Front Immunol. 2020; 11: 27. Published online 2020 Jan 24.

式, RNA 剪接, 蛋白酶体处理以及最为关键的, **MHC 分子的肽载量及递呈效能**等等, 这些均是当前各个学者为提高免疫应答而进一步探讨的研究方向。此外, 2017 年 Balachandran 等人¹⁶发现与病原体来源的抗原表位相似的新抗原序列可以表现出增强的免疫原性, 这可能是因为 T 细胞可以更好地将其与自身抗原表位区分开来所致, 也是一个具有研究前景的提高免疫应当的干预方向。总之, 更深入的了解这些相关因素对于优化基于新抗原的治疗的免疫原性非常重要, 将这些变量纳入计算算法将使未来更准确的预测位点, 并由此设计更有效的治疗性 T 细胞疫苗成为可能。

1.2.2 基于新抗原的肿瘤疫苗研发

基于新抗原开发的肿瘤疫苗可促进患者体内新抗原特异性 T 细胞的增殖活化, 增强免疫系统对肿瘤细胞的杀伤, 也可避免传统肿瘤疫苗靶向 TAA 诱发的自身免疫应答。目前临床应用的新抗原疫苗主要包括 DC 疫苗、肽疫苗、RNA 疫苗等, 通过皮下或淋巴结内直接注入接种患者。目前, 多肽疫苗是发展速度最快的新抗原肿瘤疫苗研发热点方向, 并且有一系列个性化肿瘤疫苗研发平台涌现。下面, 本章节将主要围绕多肽肿瘤疫苗研发、其他个性化肿瘤疫苗研发平台及新抗原肿瘤疫苗的其他研发途径三个热点领域进行重点进展梳理。

1.2.2.1 多肽肿瘤疫苗研发

目前, 合成长肽(Synthetic long peptide, SLP)免疫疗法已开发面世¹⁷, 这种设计有高免疫原性长肽的疫苗可通过高效将抗原递呈给 DC 细胞来避免中枢耐受机制, 从而有效诱导 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的免疫应答。根据 2019 年 Massarelli 等人¹⁸发表的一项 II 期临床研究, 通过 SLP 技术设计的疫苗 ISA101 与抗 PD-1 免疫检查点抗体药物 Nivolumab 联用于 HPV-16 位点阳性宫颈癌患者 (n=24) 时表现出良好的耐受性, 且较 Nivolumab 单用方案表现出更好的附加效应。另一项 2020 年由 M Melief 等人¹⁹发表的治疗 HPV-16 阳性宫颈癌 I/II 期研究中也发现了类似良好的抗肿瘤叠加增益疗效, 并且在比中位 HPV-16 特异性 T 细胞应答的患者中, 使用该疫苗的患者表现出了更长的生存周期, 说明 SLP 技术开发疫苗的

doi:10.3389/fimmu.2020.00027

¹⁶ Vinod P. Balachandran, et al. Nature. 2017 Nov 23;551(7681):512-516. doi: 10.1038/nature24462.

¹⁷ Cornelis J M Melief, et al. J Clin Invest. 2015 Sep;125(9):3401-12. doi: 10.1172/JCI80009.

¹⁸ Erminia Massarelli, et al. JAMA Oncol. 2019 Jan 1;5(1):67-73. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4051.

¹⁹ Cornelis J M Melief, et al. Sci Transl Med. 2020 Mar 18;12(535):eaaz8235. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz8235.

有效性。

SVN53-67/M57-KLH(SurVaxM)是另一种含有 SLP mimic 的疫苗²⁰，其作用机制为刺激靶向胶质母细胞瘤中高度表达的肿瘤特异性抗原 survivin。2019 年 Ahluwalia MS 等人²¹发布的一项 II 期临床研究报告（NCT024455557）中，新诊断为胶质母细胞瘤的患者接受 SurVaxM 辅助治疗显示诊断后的 12 个月 OS 显著延长至 93.4%，而既往传统疗法患者生存率仅为 65%，这项喜人的研究成果说明 SLP 技术开发疫苗具有良好的临床应用前景。

除了 SLP 疫苗外，近期一个被称为 T-win 的全新肿瘤疫苗技术设计平台²²被开发面世。该平台可以识别、设计和验证靶向肿瘤微环境设计的免疫调节类多肽肿瘤候选疫苗。这些被该平台设计出来的疫苗被称为 T-win 疫苗，可以参与并激活一系列自体生成的促炎 T 细胞，这些细胞可特异性结合特定的免疫抑制分子，如 IDO 分子（Indoleamine 2,3 dehydrogenase），PD-1（L1），PD-L2，精氨酸酶或 CCL22 等^{23,24}。

这些被诱导的特异性 T 细胞通过对免疫功能调节发挥抗肿瘤作用，因此被称为“抗调节 T 细胞”(“anti-Tregs”)，主要通过直接参与消灭免疫抑制细胞或通过分泌促炎细胞因子来发挥协助免疫应答的抗肿瘤功能。2020 年由 Souvik Dey 等人²⁵发表的临床前研究中，T-win 疫苗已经成功通过上述机制诱导抗调节 T 细胞并协同抗 PD-1 抗体药物成功介导了肿瘤免疫应答。在这项研究中，研究者使用 T-win 疫苗治疗肿瘤小鼠模型，发现肿瘤微环境（TME）中 IDO+免疫抑制细胞大量减少，并伴有肿瘤特异性 T 细胞浸润增强，说明利用 T-win 平台设计开发的多肽疫苗具有值得期待的抗肿瘤前景。总之，这类诱导“抗调节 T 细胞”的 T-win 疫苗也是近年具有良好抗肿瘤药物发展前景的研究方向之一。

1.2.2.2 其他个性化肿瘤疫苗研发平台

目前已成功研发出相当多的基于肿瘤新抗原的个性化肿瘤疫苗开发平台，下面将罗列一些典型的肿瘤疫苗开发平台。

²⁰ Robert A Fenstermaker, et al. Clin Cancer Res. 2018 Jun 1;24(11):2642-2652. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2778.

²¹ Ahluwalia MS, et al. J Clin Oncol 2019;37:2016.

²² Mads Hald Andersen, et al. Semin Immunopathol. 2019 Jan;41(1):87-95. doi: 10.1007/s00281-018-0695-8.

²³ Andersen MH. Anti-regulatory T cells. Semin Immunopathol 2017;39:317-26.

²⁴ Ayako Wakatsuki Pedersen, et al. Chin Clin Oncol. 2018 Apr;7(2):19. doi: 10.21037/cco.2018.01.03.

²⁵ Souvik Dey, et al. J Immunother Cancer. 2020 Jul;8(2):e000605. doi: 10.1136/jitc-2020-000605.

EDGE²⁶是属于 Gritstone 肿瘤公司开发的一个用于高通量检测肿瘤活检标本序列数据，并识别肿瘤特异性新抗原的人工智能平台。该公司的个性化肿瘤疫苗 GRANITE-001 就是通过 EDGE 平台针对 20 个病人筛选出的肿瘤特异性抗原而设计的。目前，针对一项评估 GRANITE-001 联合 CPIs 药物治疗实体瘤药效的 I/II 期临床研究正在进行中²⁷。

ATLAS²⁸是另一个利用患者 T 细胞免疫反应机制来识别特定患者最佳肿瘤特异性新抗原的技术平台。该技术平台由于已提前在体外验证了针对病人筛选出的新抗原已可诱导细胞免疫应答，其设计的个性化疫苗具有已被病人的免疫系统所识别的优势。2019 年 Roger B. Cohen 等人²⁹发表的研究结果中表明，通过该技术平台设计的肿瘤疫苗 GEN-009 目前正在进行一项 I/IIa 期临床试验，初步实验结果已表现出阳性应答反应。目前另一肿瘤疫苗 GEN-011 已进入临床前开发程序。

由 Neon 公司开发的一个用于预测和识别肿瘤特异性新抗原的生物信息学引擎 RECON³⁰也被该公司用于设计开发肿瘤疫苗。该平台不仅可筛选针对患者个体的肿瘤特异性新抗原，还可以筛选多个患者的肿瘤共有新抗原（即存在于多个病人中的同一肿瘤类型的新抗原），并设计相应肿瘤疫苗。利用该平台基于患者的特有肿瘤突变图谱定制设计的个性化新抗原疫苗 NEO-PV-01 目前正在进行多个 Ib 期临床试验。另一项针对乳腺癌的多价新抗原疫苗 NEO-SV-01 目前也处于临床前发展阶段。

由 BioNTech 公司开发的“FixVac”平台³¹基于共享癌症抗原筛选设计的几种候选 mRNA 癌症疫苗正处于 I 期临床试验阶段，包括针对转移性黑色素瘤的肿瘤疫苗 BNT111，在 HPV 阳性的头颈部癌症疫苗 BNT113，用于三阴性乳腺癌疫苗 BNT114 等等³²。另一个该公司开发的基于个体化的新抗原特异性免疫治疗 (iNeST) 平台目前成功开发了一种基于 mRNA 的癌症候选疫苗 RO7198457(BNT122)，正在处于一项与 Pembrolizumab 联合治疗黑色素瘤的 II 期

²⁶ Gritstone Oncology Inc. Available from: <https://gritstoneoncology.com>.

²⁷ Gritstone Oncology Inc. Gritstone oncology announces first patient dosed in a clinical study evaluating its personalized immunotherapy, GRANITE-001.

²⁸ Flechtner JB. Antigen-screening system-perfecting the promise of T cell therapies for infectious disease&cancer.

²⁹ Roger B. Cohen, et al. May 2019 Journal of Clinical Oncology DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2611

³⁰ Neon Therapeutics. Available from: <https://neontherapeutics.com/>.

³¹ BioNTech. Available from: <https://biontech.de/science/individualized-cancer> medicine.

³² Carmen Loquai, et al. May 2020 Journal of Clinical Oncology 38(15_suppl):3136-3136 DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3136

临床阶段³³。

可以看到，目前这些个性化肿瘤疫苗开发平台基本由各个生物医药公司所占有，这也是因为个性化肿瘤疫苗被这些公司看好，在未来具有良好的发展前景。本章节只罗列了部分典型的开发平台，以说明个性化肿瘤疫苗开发平台是目前各大公司争抢的重点研发方向之一。

1.2.2.3 新抗原肿瘤疫苗的其他研发途径

除了开发特异性更强抗原表位的预测算法外，还有一些其他新抗原特异性肿瘤疫苗的研发途径。

肿瘤裂解液 (tumour lysate) 就是其中一种相当有效的干预途径，是目前重点研发方向之一。将肿瘤患者自体生成的 APC 细胞如 DCs 细胞提取，在体外暴露于肿瘤裂解液环境后再注射回患者体内，从而刺激患者机体对 TAAs 或肿瘤新抗原产生更强的特异性免疫反应。2018 年 Tanyi 等人³⁴发表的临床研究中使用患者肿瘤裂解液刺激的 DC 细胞回输治疗复发性卵巢癌，单独治疗或辅以贝伐单抗及低剂量环磷酰胺分组治疗，结果发现该肿瘤疫苗成功诱导了全新的新抗原特异性 CD+8 T 细胞应答，并增强了一些治疗前就检测到的新抗原特异性免疫应答。凡是成功诱导 CD+8 T 细胞应答的患者 2 年生存率达到了 100%，而未产生应答的患者仅为 25%。而与对照组相比，加入肿瘤疫苗的联合疗法相较于仅用贝伐单抗和低剂量环磷酰胺联合治疗的方案也显著提升了总体生存率（2 年生存率 78% vs 44%，p=0.046）。

Alexandre Harari 等人³⁵在综述中提到，这种方法具有避免鉴定患者特异性新抗原所需的测序和计算分析的优点。然而，由于 TAAs 往往缺乏免疫原性，最终的细胞免疫应答效果不一定明显；更重要的是，由于该方法可能产生大量非免疫原性自体抗原，可能最终会降低新抗原诱导的特异性免疫应答效果。

总之，上述的研究结果表明，基于肿瘤裂解物技术设计的疫苗可有效诱导包括新抗原特异性 CD8+T 细胞在内的抗肿瘤细胞免疫应答。因此，使用基于肿瘤裂解物技术和/或通过干预 APCs 传递抗原以增强细胞免疫应答的思路值得进一

³³ Braithe F, et al. In: Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2020; 2020 Apr27-28 and Jun 22-24. Philadelphia(PA): AACR;2020. Abstract nrCT169.

³⁴ Janos L Tanyi, et al. Sci Transl Med. 2018 Apr 11;10(436):eaao5931. doi: 10.1126/scitranslmed.aao5931.

³⁵ Alexandre Harari, et al. Nat Rev Drug Discov. 2020 Sep;19(9):635-652. doi: 10.1038/s41573-020-0074-8.

步探索。另外，此外，Alexandre Harari 等人也认为，基于肿瘤裂解物的疫苗未来有可能以先导性引物疫苗的定位加入到肿瘤治疗方案的一个环节，而目前基于这种思路的新抗原个性化肿瘤疫苗正在设计制造过程中。

1.2.3 基于新抗原的细胞过继免疫疗法开发

细胞过继免疫疗法的关键是过继细胞对肿瘤细胞的识别。随着测序技术的发展，已经实现了个体化筛选肿瘤抗原和 T 细胞受体。多项个体化细胞过继疗法研究证实，通过筛选出能够特异识别肿瘤突变抗原的 TIL(多为 Th1 细胞)，能够实现对肿瘤细胞的有效杀伤。

1.2.3.1 新抗原特异性 TIL 细胞的过继治疗

Dudley 等人³⁶最早应用 TILs 过继免疫治疗方法，从患者手术切除的肿瘤组织中分离浸润的 T 细胞，通过体外 IL-2 培养扩增后回输来发挥抗肿瘤效应。理论上，通过二代测序筛选的靶向肿瘤新抗原的 TILs，相比单纯分离出的 TILs 可能会有更好的治疗效果。Zacharakis 等人³⁷体外扩增可对 4 种突变蛋白（SLC3A2、KIAA0368、CADPS2 和 CTSB）产生应答的 TILs，再回输治疗，使 1 例晚期难治性转移性乳腺癌患者取得了超过 22 个月的完全持久性缓解，表明通过新抗原筛选的特异性应答 TILs 可有效杀伤肿瘤。另有学者发现，新抗原特异性应答 TILs 可有效提高肿瘤细胞对免疫检查点抑制剂的敏感性，两者联合使用可获得很好的协同作用³⁸。目前 TILs 体外培养扩增的技术已较为成熟，结合相应的肿瘤新抗原筛选方法，有望培养出新抗原应答性 TILs 并应用于临床治疗，是目前非常值得期待的，相当具有落地前景的研究方向之一。

1.2.3.2 T 细胞受体工程 T 细胞

TCR-T 是采用基因工程技术将克隆的特异性识别肿瘤抗原 TCR 移植到自体 CD8+T 细胞上，使其获得特异性杀伤肿瘤细胞的能力。当患者抗肿瘤免疫功能低下或微环境中肿瘤特异性 TILs 缺乏时，新抗原特异性 TCR-T 细胞疗法是一种具有优势的选择。Robbins 等人³⁹使用 TCR-T 技术验证了靶向癌症-睾丸抗原（cancer testis antigen, CT）NY-ESO-1 的 TCR-T 介导的抗肿瘤作用，结果发现 45% 的黑色素瘤患者及 67% 的滑膜肉瘤患者出现临床应答反应。

³⁶ Mark E Dudley, et al. Science. 2002 Oct 25;298(5594):850-4. doi: 10.1126/science.1076514.

³⁷ Nikolaos Zacharakis, et al. Nat Med. 2018 Jun;24(6):724-730. doi: 10.1038/s41591-018-0040-8.

³⁸ Nicholas McGranahan, et al. Science. 2016 Mar 25;351(6280):1463-9. doi: 10.1126/science.aaf1490.

³⁹ Paul F Robbins, et al. J Clin Oncol. 2011 Mar 1;29(7):917-24. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2537.

靶向 gp100 和 NY-ESO-1 等 TAA 的 TCR-T 取得了较好的疗效,但这些抗原在正常细胞上也有表达,导致 TCR-T 治疗过程中出现“脱靶”现象,在杀伤肿瘤细胞的同时也会破坏表达相同抗原的正常细胞。Morgan 等人⁴⁰在采用 TCR-T 技术靶向 MAGE-A3 治疗黑色素瘤时,结果发现 T 细胞也识别在脑内表达的 MAGE-A12,出现严重的神经毒副作用。靶向肿瘤特异性抗原的 TCR-T 细胞理论上可解决“脱靶”问题。Klebanoff 等人⁴¹采用外显子组和转录组测序技术鉴定肿瘤组织中的新抗原,与 TILs 共培养后筛选新抗原特异性 T 细胞,并克隆 TCR 序列导入新的 T 细胞,制备出新抗原特异性 TCR-T 细胞,目前尚在临床试验中。

1.2.3.3 嵌合抗原受体 T 细胞

CAR-T 与 TCR-T 类似,其最大的优势是采用 BCR 的方式识别抗原,可识别通常不被 TCR-T 识别的碳水化合物和糖脂⁴²,且无需通过抗原提呈过程,也不受 MHC 的限制,在一些 MHC 表达低下或不表达的肿瘤上也可发挥作用。

然而,CAR-T 也会出现“脱靶”现象,在使用针对酪氨酸激酶受体 2 (ErbB2) 的 CAR-T 细胞治疗结肠癌患者时,患者肺部出现了大量 CAR-T 细胞,并导致细胞因子释放综合征(cCRS)、多器官衰竭⁴³。制备靶向肿瘤特异性新抗原的 CAR-T 有可解决“脱靶”问题,目前靶向 ErbB2、神经节苷脂(GD2)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)新靶点的 CAR-T 的临床试验也正在进行⁴⁴,该方向是目前研究已较多的研究领域。

1.2.4 新抗原药物研发优化及局限

基于新抗原的肿瘤药物开发和优化策略多样,通常包括根据不同目的选择适当的药物开发平台,先行体外评估设计药物,优化药物递送系统,通过佐剂,增强免疫应答诱导效率等等。

1.2.4.1 新抗原诱导免疫反应的优化改良

接种疫苗后,人体将迅速启动固有免疫机制并吸引 APC 细胞摄取抗原,随后启动淋巴结内 T 细胞的免疫反应,整个过程即免疫级联反应。目前优化改良新抗原诱导免疫反应的思路主要分为增强记忆 T 细胞反应、避免 CD8⁺ T 细胞衰竭、介导 CD4⁺ T 细胞协同参与应答三个方面。

⁴⁰ Richard A Morgan, et al. J Immunother. 2013 Feb;36(2):133-51. doi: 10.1097/CJI.0b013e3182829903.

⁴¹ Christopher A Klebanoff, et al. Nat Med. 2016 Jan;22(1):26-36. doi: 10.1038/nm.4015.

⁴² Hanren Dai, et al. J Natl Cancer Inst. 2016 Jan 27;108(7):djv439. doi: 10.1093/jnci/djv439.

⁴³ Richard A Morgan, et al. Mol Ther. 2010 Apr;18(4):843-51. doi: 10.1038/mt.2010.24.

⁴⁴ Renyu Zhang, et al. Front Med. 2019 Feb;13(1):3-11. doi: 10.1007/s11684-019-0684-x.

（1）增强记忆 T 细胞反应

增强启动 T 细胞的免疫反应是至关重要的，因为初始 T 细胞的表型和反应程度决定了随后疫苗可引发的记忆 T 细胞群规模，从而影响抗肿瘤效应的持久度和效应强度。2013 年 Kathryn A Fraser⁴⁵等人提出定期反复使用肿瘤疫苗介导的抗原刺激可持续影响记忆性 CD8+ T 细胞的基因表达和功能。Sallusto 等人⁴⁶提到由于接种的时机，联合联合用药的选择和剂量都会 T 细胞的表型，这种预防性接种的肿瘤疫苗（Boosting vaccine）应仔细考虑使用配合治疗性疫苗进行免疫接种的启动和增强时机。

由于影响 CD8+ T 细胞免疫应答质量和应答程度的影响因素非常多，具有不同免疫记忆的 T 细胞群在解剖结构上分布各异，功能差异也极大，较难展开针对型研究。而从理论上讲，通过治疗性疫苗诱导的记忆 T 细胞在人体将长期存在，增强启动 T 细胞反应可能有助于保护和预防未来的肿瘤复发。因此，在肿瘤患者或其他理想模型上针对接种肿瘤疫苗后引发的记忆 T 细胞群展开临床前研究，探究如何增强启动 T 细胞时的免疫反应以增强肿瘤疫苗的有效性和持久性是非常重要的，是目前一大重点研究方向。

（2）避免 CD8+ T 细胞衰竭

T 细胞特别是 CD8+ T 细胞的衰竭是影响抗肿瘤免疫应答的主要挑战之一。Kristen E Pauken 等人⁴⁷就提出一种假说，即是由于某些表观遗传改变而导致 CD8+ T 细胞衰竭成为了一项逐渐进行并最终导致不可逆的功能失活程序。目前一些针对癌症患者测试个性化新抗原疫苗的研究^{48,49}中也发现，疫苗所诱导的特异性 CD4+ T 细胞和 CD8+ T 细胞均表达几个抑制性受体，也证实了上述的这表明功能性阻断这些受体将是必要的。Ott 等人⁵⁰发表的使用肿瘤疫苗 NeoVax 治疗黑色素瘤的临床研究中也发现，其中两名肿瘤复发的患者在接受免疫检查点抑制剂 Pembrolizumab 治疗后肿瘤完全消退，该试验结果也验证了上述假说。因此，目前针对 CD8+ T 细胞表达的“衰竭受体”进行干预，以避免 T 细胞衰竭是目前一

⁴⁵ Kathryn A Fraser, et al. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):171-83. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.003.

⁴⁶ Sallusto, F, et al. From vaccines to memory and back. *Immunity* 33, 451 -463 (2010).

⁴⁷ Kristen E Pauken, et al. *Science*. 2016 Dec 2;354(6316):1160-1165. doi: 10.1126/science.aaf2807.

⁴⁸ Hilf, N. et al. *Nature* 565, 240-245 (2019).

⁴⁹ Keskin, D. B. et al. *Nature* 565, 234 -239 (2019).

⁵⁰ Ott, P. A. et al. *Nature* 547, 217 -221 (2017).

大研究方向。

(3) 介导 CD4+ T 细胞协同

CD4+T 细胞通过激活 CD8+ T 细胞的树突状细胞在支持 CD8+ T 细胞发挥免疫功能杀伤肿瘤细胞的过程中发挥重要的辅助作用,这一结论在相当多研究中已获得证实⁵¹。Mumberg 等人⁵²的研究中发现,CD4+ T 细胞产生的 IFN- γ 可间接导致肿瘤细胞的消除。此外,Plitas 等人⁵³还发现免疫抑制 CD4+ Treg 细胞可以抑制免疫反应,通常在肿瘤微环境(TME)中发现。

Alspach 等人⁵⁴在肿瘤小鼠模型上应用治疗性癌症疫苗,诱导肿瘤特异性 CD4+ T 细胞的免疫应答,结果显示诱导的 CD8+ T 细胞的免疫效应显著增强。Ahrends 等人⁵⁵的研究中也观察到相似的结论,这证实了介导 CD4+ T 细胞可有效协同增强 CD8+T 细胞杀伤效应的假说。在 Rossjohn 等人⁵⁶的小鼠模型进行治疗性疫苗的疗效研究中再次证实,以 MHC II 类新抗原设计的癌症疫苗在多种类型小鼠肿瘤的消除具有显著的效用,在这些小鼠的肿瘤组织中观测到了肿瘤微环境 TME 的重塑和 CD8+T 细胞表位的广泛扩散。

上述的研究结论均表明诱导 CD4+T 细胞参与免疫应答反应,从而优化治疗性疫苗介导的 CD8+T 细胞抗肿瘤效应是极其重要的。目前,如何调节介导 CD+4 T 细胞的协同作用以优化新抗原诱导的免疫反应,也是目前的非常火热的重要研究方向。

(4) 系统性评估疫苗诱导免疫反应的有效性

如何诱发特定的具有肿瘤杀伤表型的 T 细胞对于开发有效的治疗性癌症疫苗至关重要。如前所述,目前大量的数据表明了联合治疗的重要性,即 CD4+辅助 T 细胞与新抗原特异性诱导的 CD8+T 细胞联合作用才可最大程度发挥肿瘤杀伤效应。因此,如何将设计繁多的疫苗接种方案进行系统性测试将有助于深入了解各种疫苗策略如何影响特定肿瘤个体上新抗原特异性 CD4+和 CD8+T 细胞的免疫应答程度。另外,需要对测试疫苗的 T 细胞进行详细的免疫分型,以明确 T 细

⁵¹ Laidlaw, et al. Nat. Rev. Immunol. 16, 102-111 (2016)

⁵² Mumberg, D. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 96, 8633 -8638 (1999).

⁵³ Plitas, G. & Rudensky, A. Y. Regulatory T cells in cancer. Annu. Rev. Cancer Biol. 4, 459-477 (2020).

⁵⁴ Alspach, E. et al. Nature 574, 696-701 (2019).

⁵⁵ Ahrends, T. et al. Immunity 47, 848-861.e5 (2017).

⁵⁶ Rossjohn, J. et al. Annu. Rev. Immunol. 33, 169-200 (2015).

胞的表型和反应情况。

综上所述，开发系统性疫苗评估平台，对上述这些角度提供信息的有效性筛选、评估和研究是目前针对肿瘤疫苗的优化改良研究方向之一，可能有助于改进基于新抗原的疫苗接种方案的设计开发。

1.2.4.2 新抗原诱导免疫反应的体外评估

根据预测表位设计并合成疫苗后，可以使用一系列技术在体外完成新抗原表位诱导 T 细胞免疫反应的特异性评估，从而达到体外筛选的目的。2014 年 Lu 等人⁵⁷研发了一种验证 T 细胞对新抗原结合特异性的方法，即将编码某特定肿瘤患者的多个特异性突变表位（或被称为串联微基因，tandem minigenes）的基因架构转染入 APC 细胞，随后将 APC 细胞与从患者血液或肿瘤病灶中分离的 T 细胞共培养，该方法使得研究者在体外评估诱导免疫反应的效能。通过这种方式，任何诱导 T 细胞反应的 APC 亚群都可被用来展开进一步的研究，从而更明确的筛选和确定有效的免疫原性表位。

目前，该项技术已被在若干种不同癌症研究^{58,59}中被用于评估肿瘤新抗原诱导的特异性 T 细胞并筛选候选位点。而 2017 年 Ott 等人⁶⁰也基于黑色素瘤患者研发的个性化肿瘤新抗原疫苗中使用了该技术进行诱导免疫反应的体外评估。另外，这项技术也在 2018 年 Lu 等人⁶¹发表的研究中被用于鉴别肿瘤新抗原特异性 T 细胞受体（TCR），是一种用途较为广泛的新抗原体外特异性评估技术。由于基于新抗原设计的疫苗诱导 T 细胞免疫反应的体外评估技术具有着广泛的科研用途和意义，如何优化该类技术、利用该技术继续拓宽应用场景并利用其优化预测算法也是目前的研究方向之一。

1.2.4.3 纳米颗粒疫苗递送系统研发

基于新抗原的个性化肿瘤疫苗开发的另一大研究方向为药物递送系统。目前，纳米颗粒递送系统已被用于肿瘤疫苗和佐剂的开发，通过修饰表面性质和/或组合物，以延长生物利用度，保护抗原的降解，并控制抗原释放。这些纳米颗粒类型包括聚合物纳米颗粒、脂质体、胶束、碳纳米管、介孔二氧化硅纳米颗粒、金纳米颗粒和病毒纳米颗粒等，其效能已经在癌症类型如黑色素瘤、非小细胞肺癌、

⁵⁷ Yong-Chen Lu, et al. Clin Cancer Res. 2014 Jul 1;20(13):3401-10. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0433.

⁵⁸ Vid Leko, et al. J Immunol. 2019 Jun 15;202(12):3458-3467. doi: 10.4049/jimmunol.1801022.

⁵⁹ Gal Cafri, et al. Nat Commun. 2019 Jan 25;10(1):449. doi: 10.1038/s41467-019-08304-z.

⁶⁰ Patrick A Ott, et al. Nature. 2017 Jul 13;547(7662):217-221. doi: 10.1038/nature22991.

⁶¹ Yong-Chen Lu, et al. Mol Ther. 2018 Feb 7;26(2):379-389. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.10.018.

乳腺癌、前列腺癌和宫颈癌病例治疗中进行了评估⁶²。然而，由于仍需进一步的研究来解决在纳米颗粒技术在临床广泛应用前存在的诸如大小和形状均匀、聚集、不稳定和快速清除的重复性差等问题，目前纳米颗粒疫苗递送系统尚未完全推广至药物设计研发工序中，这也是目前纳米颗粒疫苗递送系统的研究方向之一。

迄今为止，只有一种 MUC1 抗原特异性疫苗 Tecemotide(L-BLP25)纳米颗粒疫苗进入了临床试验阶段。2014 年 Butts 等人⁶³在一项 III 期非小细胞肺癌的 III 期临床试验（START）中发现，与安慰剂相比，Tecemotide 在改善患者平均生存率方面没有发现显著差异。在 2020 年由 Singer 等人⁶⁴发布的与该研究结果类似的另一项针对早期乳腺癌的 II 期试验中，虽然 Tecemotide 显示了良好的治疗安全性，但与标准治疗方案相比，其在残余癌症负担或病理完全缓解方面没有显著差异。因此，纳米颗粒疫苗递送系统对于显著改善抗肿瘤疗效获益目前尚无明确的临床证据。尽管如此，纳米颗粒疫苗递送系统的优化研究仍在不断开展中。

1.2.4.4 肿瘤新抗原药物的局限性

随着 NGS 测序技术的普及，基于新抗原的个性化免疫疗法迅速涌现。如前所述，通过对肿瘤患者的肿瘤组织样本进行高通量个性化测序后预测哪些突变可能会产生可能被 MHC 分子抗原递呈的肿瘤特异性新抗原，并根据这些信息来开发个性化肿瘤疫苗。目前围绕 MHC-I 分子凹槽特性展开的抗原表位识别预测是发展最为成熟的研发领域。目前通过个性化筛选设计的癌症疫苗已表现了不错的疗效，但由于新表位预测算法提供了大量的“候选表位”，而其中很少会诱导真正有效的抗肿瘤反应成为了目前的一大问题⁶⁵。Kroopa Joshi 等人⁶⁶就在他们的综述中提到这可能是由于真正有效的靶向抗肿瘤药物需要针对每个癌细胞个体的克隆或主体癌细胞抗原均诱导免疫应答，如果仅仅针对亚克隆或分支癌细胞亚群诱导免疫应答，并不能完全消除患者肿瘤细胞，同时还可能导致对治疗的耐药性。如何筛选设计出具有针对整个肿瘤病灶均有杀伤应答的个性化肿瘤疫苗，这可能是目前个性化肿瘤疫苗开发过程中亟需解决的一个最重要的课题。

除了上述的有效表位预测困难、肿瘤异质性问题两大主要问题外，还有一些

⁶² Burris, H.A., et al. J. Clin. Oncol. 2019, 37, 2523.

⁶³ Charles Butts, et al. Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):59-68. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70510-2.

⁶⁴ Christian F Singer, et al. Eur J Cancer. 2020 Jun;132:43-52. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.018.

⁶⁵ The problem with neoantigen prediction Nat Biotechnol. 2017 Feb 8;35(2):97. doi: 10.1038/nbt.3800. DOI: 10.1038/nbt.3800

⁶⁶ Kroopa Joshi, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Jan 2;8(1):a027086.

实际问题局限了目前个性化肿瘤疫苗研发的全面推广。首先，新抗原疫苗的开发周期目前仍太长，不符合个性化疫苗的定位，往往在患者个体等待药物开发期间就已经出现了病情的进一步恶化，导致治疗效果不佳。其次，在 GMP 条件下生产的肿瘤疫苗，特别是 mRNA/DNA 疫苗在制备和运输交付的过程也是局限个性化肿瘤疫苗推广的重要因素。最后，研发成本导致疫苗费用高昂也是限制肿瘤疫苗推广的重要因素。

总而言之，由于上述的各项问题，特别是有效表位预测困难、肿瘤异质性导致的局限，目前个性化肿瘤疫苗尚未大肆研发推广，主要以辅助药物的角色配合其他抗肿瘤药物联用来发挥协同增益的抗肿瘤疗效。

1.2.5 代表性临床试验研究进展分析

总体而言，目前全球范围内基于个性化测序、新抗原预测并开发的肿瘤疫苗大部分还处于初步临床试验阶段。这些患者均是在肿瘤全部手术切除，已排除其他额外标准治疗必要性的前提下，进行单用肿瘤疫苗的实验性临床试验。

鉴于 PD-1 或 PD-L1 等免疫检查点抑制剂在各类肿瘤中均具有广泛的临床效用，并且各类抗肿瘤药物均需要这类药物来活化 T 细胞的抗肿瘤活性，因此所有新抗原肿瘤疫苗的临床试验均是联合 PD-1, PD-L1 和/或 CTLA4 抑制剂进行的。目前正在进行的典型新抗原肿瘤疫苗临床试验列为下表。

目前各个新抗原肿瘤疫苗均设计纳入了至少 5-10 个新抗原表位，其所用的研发平台及递送系统也各不相同。据统计，黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌和胶质瘤分别是目前发展最为活跃的肿瘤疫苗类型。目前大多数新抗原肿瘤疫苗仍处于 I 期或 II 期临床试验阶段。通过目前披露的数据，部分新抗原肿瘤疫苗已表现出安全可靠的疗效。下面将列举一下部分典型的新抗原肿瘤疫苗临床试验结果，如 NEO-PV-01、GEN-009、RO7198457 等等。

2020 年 Patrick A Ott 等人⁶⁷在 Cell 发表的 Ib 期临床研究中，使用 poly-ICLC 递送系统和合成长肽（SLP）技术设计的个性化长肽疫苗（NEO-PV-01）与 Nivolumab 联用治疗 34 例晚期黑色素瘤患者，27 例非小细胞肺癌和 21 例尿路上皮癌患者。在所有接受疫苗接种的 60 例患者中，均对新抗原表达了 T 细胞应答。在对两名接种疫苗后的黑色素瘤患者的肿瘤样本取样分析后，检测均发现疫苗特异性 TCR，其中一名患者拍摄 X 光片后观察到了转移灶的病情改善，而另一名

⁶⁷ Patrick A Ott, et al. Cell. 2020 Oct 15;183(2):347-362.e24. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.053.

患者在之后的随访中病情均保持稳定。这些良好的疗效提示了新抗原肿瘤疫苗诱导的特异性 T 细胞不仅对原发灶有效，还可对转移病灶产生疗效。

2020 年 Cohen 等人⁶⁸发表的多中心 I/IIa 期临床研究中(NCT03633110)中，同样使用 poly-ICLC 递送系统、ATLAS 表位发现、合成长肽（SLP）技术设计的新抗原肿瘤疫苗 GEN-009 治疗八名具有很高复发风险的实体瘤患者，均对疫苗耐受性良好，几乎无任何不良反应。所有患者的外周血均发现对至少一种新抗原同时产生了 CD4+ T 细胞和 CD8+ T 细胞的免疫应答。另外值得注意的是，这些激活应答的 T 细胞可在人体持续存在超过 12 个月，说明了新抗原肿瘤疫苗诱导免疫反应的有效性。

2020 年 Lopez 等人⁶⁹发表的 Ib 期临床研究中，研究者使用个性化设计的 RNA 脂质体新抗原肿瘤疫苗(RO7198457)，与抗 PD-L1 抗体 Atezolizumab 联合治疗 132 例晚期实体肿瘤患者，77%的患者外周血可检测到肿瘤疫苗对数 2.6 个新抗原产生细胞应答。然而，RO7198457 与 Atezolizumab 的联合用药抗肿瘤活性轻微，检测的 28 例患者中仅 2 例（7%）患者产生了可检测到的实质性病情改善。

总体来看，肿瘤疫苗具有不良反应轻微的优势，且部分肿瘤疫苗甚至有改善转移灶的疗效。虽然新抗原肿瘤疫苗目前仍存在诸多需要解决的局限问题，部分肿瘤疫苗疗效不甚理想，但其研发的管线思路、临床疗效及未来的应用前景是令人期待的。更多的肿瘤疫苗疗效信息有待临床试验研究进展进一步的推进而揭示。

1.3. 肿瘤新抗原高被引及 CNS 文献分析

对肿瘤新抗原领域的高被引文献与 CNS 文献进行分析，肿瘤新抗原领域共有 Web of Science 核心文集认可的高被引文献 137 篇，CNS 文献 62 篇（其中 31 篇同时也是高被引文献），占全球肿瘤新抗原领域文献总量的 5.5%。其中，我国肿瘤新抗原领域共有 Web of Science 核心文集认可的高被引文献 9 篇，CNS 文献 2 篇，占我国肿瘤新抗原领域文献总量的 2.4%。采用 VOSViewer 软件分别对全球肿瘤新抗原领域的高被引文献与 CNS 文献的关键词进行分析。

筛选去除了噪音关键词，共保留 79 个与研究领域相关关键词。如下图，通过

⁶⁸ Cohen, et al. J. Immunother. Cancer 7 (Suppl. 1), P420 (2019).

⁶⁹ Lopez, J. S. et al. Cancer Res. 80, CT301 (2020).

此，这些文献中，我国主要开展肿瘤新抗原领域的研究仅 5 篇。克里普斯研究所吴鹏教授与南京大学李劼教授共同完成的 Detecting Tumor Antigen-Specific T Cells via Interaction-Dependent Fucosyl-Biotinylation 引入岩藻酸作为检测内源性抗原特异性 T 细胞的通用平台，公开了一种新的肿瘤新抗原的筛选与鉴定方法。苏州大学刘庄教授的 Cancer Cell Membrane-Coated Adjuvant Nanoparticles with Mannose Modification for Effective Anticancer Vaccination 采用纳米技术优化了肿瘤疫苗的制备方法。中山大学梅林教授的 Photothermal cancer immunotherapy by erythrocyte membrane-coated black phosphorus formulation 和 Surgical Tumor-Derived Personalized Photothermal Vaccine Formulation for Cancer Immunotherapy 均采用了黑磷量子点(BPQDs) 技术，通过光热疗法诱导肿瘤新抗原的释放。南通大学附属医院周友浪教授和上海交通大学王磊教授的 m(6)A regulator-mediated methylation modification patterns and tumor microenvironment infiltration characterization in gastric cancer 通过实验验证了 m(6)A 评分也与新抗原负荷增加和抗 PD-1/L1 免疫治疗反应增强有关。

表 5 我国肿瘤新抗原高被引及 CNS 文献列表

标题名称	研究团队	发表期刊	类型	相关内容
Detecting Tumor Antigen-Specific T Cells via Interaction-Dependent Fucosyl-Biotinylation	斯克里普斯研究所吴鹏教授与南京大学李劼教授共同完成	CELL	研究论文	该研究引入岩藻酸作为检测内源性抗原特异性 T 细胞的通用平台，以研究其生物学特性。通过这种相互作用依赖的标记方法，可以检测到肿瘤内 TSA 反应性 CD4（+）、CD8（+）T 细胞和 TSA 抑制性 CD4（+）T 细胞，并根据其细胞表面酶岩藻糖基生物素化从旁观者 T 细胞中分离出来。岩藻酸具有无基因操作程序和快速周转周期的特点，应该有潜力加快个性化癌症治疗的步伐。
Mechanism of EBV inducing anti-tumour immunity and its therapeutic use	美国哈佛大学医学院张宝春教授主导，杭州师范大学与昆明医科大学参与	NATURE	研究论文	研究显示 EB 病毒信号蛋白 LMP1 在 B 细胞中的表达引起 T 细胞对多种肿瘤相关抗原（TTA）的反应。通过在癌症患者的肿瘤 B 细胞中异位表达 LMP1，从而使其能够激发 T 细胞开发了一种通用方法，用于快速产生针对多种内源性肿瘤抗原（如 TAA 和新抗原）的自体细胞

				毒性 CD4 (+) T 细胞，用于治疗 B 细胞恶性肿瘤。
Cancer Cell Membrane-Coated Adjuvant Nanoparticles with Mannose Modification for Effective Anticancer Vaccination	苏州大学刘庄教授	ACS NANO	研究论文	聚 (D, L-丙交酯-共乙交酯) 纳米粒首先装载 toll 样受体 7 激动剂咪喹莫特 (R837)。然后将这些辅助纳米颗粒 (NP-R) 涂上癌细胞膜 (NP-R@M-M), 其表面蛋白可作为肿瘤特异性抗原, 然后刺激树突状细胞至成熟状态以触发抗肿瘤免疫反应。该工作为制备癌症纳米疫苗提供了一种创新的方法, 原则上可以应用于多种肿瘤类型。
Photothermal cancer immunotherapy by erythrocyte membrane-coated black phosphorus formulation	中山大学梅林教授与深圳大学张晗教授合作完成	JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE	研究论文	光热疗法 (PIT) 是一种高效的原位诱导肿瘤新抗原释放的方法, 在肿瘤免疫治疗中具有巨大的应用潜力。在这里, 我们制备了一种仿生黑磷量子点 (BPQDs), 通过近红外 (NIR) 激光照射原位诱导乳腺癌细胞凋亡, 以动员免疫系统消除残留和转移的癌细胞。BPQD-RMNv 介导的 PIT 结合免疫检查点阻断抗体可增加肿瘤中 CD8 (+) T 细胞的浸润和活性, 从而直接抑制体内基底样乳腺癌的生长。
Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy	首都医科大学李琴教授	JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY	综述论文	DNA 错配修复蛋白的缺陷和随后的微卫星不稳定性导致癌症相关基因突变负荷的积累和新抗原的产生, 从而刺激宿主的抗肿瘤免疫反应。该文本文综述了错配修复缺陷/微卫星不稳定性高的特点, 它与程序性死亡配体 1/程序性细胞死亡-1 的关系, 以及预测免疫治疗效果的最新进展。
Progress and challenges of predictive biomarkers of anti PD-1/PD-L1 immunotherapy : A systematic review	山东大学于金明教授	CANCER LETTERS	综述论文	在该综述中, 讨论了发展免疫治疗反应性预测性生物标志物的当前进展和挑战, 旨在为未来的研究提供一些方向。PD-L1 表达是预测抗 PD- (L) 1 免疫治疗反应的逻辑生物标记物。然而, PD-L1 表达对免疫治疗的预测价值目前仍存在争议和挑战。多种检测方法和组合生物标志物可能提供新的策略。例如,

				肿瘤突变和新抗原负担，一些癌基因突变，如 EGFR、ALK、KRAS 和 STK11。
Surgical Tumor-Derived Personalized Photothermal Vaccine Formulation for Cancer Immunotherapy	中山大学梅林教授	ACS NANO	研究论文	利用手术切除的肿瘤制备了一种结合 PD-1 检查点阻断抗体的个性化光热疫苗，以防止肿瘤复发和转移。该研究制备了涂有手术切除肿瘤细胞膜的黑磷量子点纳米囊泡（BPQD-CCNV），并将其装入含有 GM-CSF 和 LPS 的热敏水凝胶中。皮下注射 BPQD-CCNVs 凝胶后，GM-CSF 的持续释放有效地招募树突状细胞来捕获肿瘤抗原。
Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications	同济大学医学院周彩存教授	JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY	综述论文	该文系统地总结了肿瘤特异性新抗原的理解和鉴定的及其在当前癌症免疫治疗中的最新进展，还讨论了基于新抗原的策略的持续发展及其未来的临床应用。
m(6)A regulator-mediated methylation modification patterns and tumor microenvironment infiltration characterization in gastric cancer	南通大学附属医院周友浪教授和上海交通大学王磊教授	MOLECULAR CANCER	研究论文	RNA N6 甲基腺苷 (m(6)A) 修饰在肿瘤微环境 (TME) 细胞浸润中的潜在作用仍然未知。采用主成分分析算法构建 m6a 评分，以量化单个肿瘤的 m(6)A 修饰模式。结果确定了三种不同的 m(6)A 修饰模式。m(6)A 评分也与新抗原负荷增加和抗 PD-1/L1 免疫治疗反应增强有关。两个免疫治疗队列证实 M6A 评分较低的患者显示出显著的治疗优势和临床益处。
DNA Sensing in Mismatch Repair-Deficient Tumor Cells Is Essential for Anti-tumor Immunity	美国西南医学中心傅阳心教授主导，上海交通大学参与	CANCER CELL	研究论文	该文利用 MMR 基因 Mlh1 (dMLH1) 缺陷的肿瘤模型，发现 dMLH1 肿瘤细胞以 cGAS-STING 依赖的方式积累胞浆 DNA 并产生 IFN- β ，这使得 dMLH1 肿瘤进展缓慢，对检查点阻断高度敏感。在新抗原固定模型中，dMLH1 肿瘤可能诱导 T 细胞启动并对检查点治疗失去抵抗，而与肿瘤突变负荷无关。因此，肿瘤细胞中 STING 或 CGA 的缺失减少了 T 细胞的肿瘤浸润，并赋予了对检查点阻断的抵抗。

Targeting Neoantigens in Hepatocellular Carcinoma for Immunotherapy : A Futile Strategy?	杜克大学 He, You- Wen 教授 主导，济南 大学和中国 医科大学参 与	HEPATO LOGY	综述 论文	最近的研究表明，针对突变的新抗原进行肝癌和其他实体瘤的免疫治疗存在缺陷，如果没有策略性改变，可能无法取得疗效。在此，该文讨论了新抗原作为肝癌免疫治疗靶点的局限性，并提出了克服这些局限性的替代策略。重要的是，类似的限制和替代策略可能适用于其他中等和低肿瘤突变负担的癌症。
---	--	----------------	----------	--

数据来源：Web of Science

2. 肿瘤新抗原临床试验开展情况

临床试验是肿瘤新抗原从实验室迈入医学应用的必经之路。近 20 年来，肿瘤新抗原领域的临床试验蓬勃发展，除了机构开展的研究型临床试验，已有多件药物已进入临床阶段，肿瘤新抗原的产业化前景可期。

2.1. 临床试验年度趋势

采用 Cortellis 药物研发数据库对肿瘤新抗原的临床试验情况进行检索，共获得 142 项相关的临床试验。从肿瘤新抗原临床试验的年度趋势来看，除了 15 项未公开开始日期的临床试验外，全球肿瘤新抗原的临床试验开始于 2010 年，涉及拉德堡德大学 Nijmegen Medical Center 发起的肿瘤新抗原疫苗用于治疗结直肠癌肿瘤。从趋势来看，与该领域基础研究领域类似，肿瘤新抗原的临床试验于 2016 年开始进入高速增长期，是该领域研究日趋成熟的标志。2019 年，该领域的临床试验数量最多，达到 32 件。

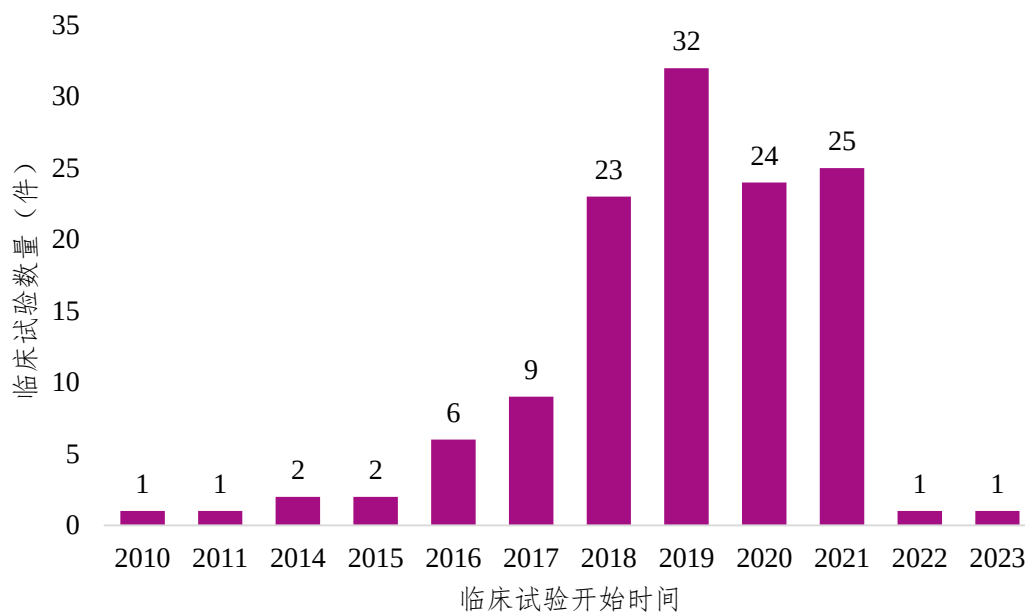


图 3 肿瘤新抗原临床试验数量年度趋势

数据来源：Cortellis

2.2. 临床试验阶段分布

从肿瘤新抗原临床试验的临床阶段来看，肿瘤新抗原临床试验的临床阶段主要集中于临床 I 期与临床 II 期，其中临床 I 期 89 项，临床 II 期 57 项。

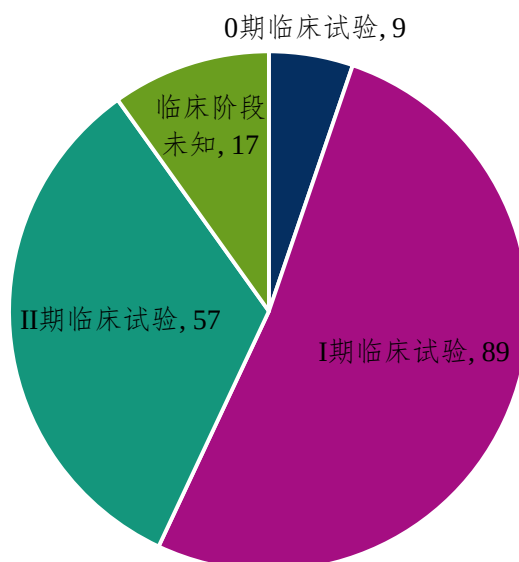


图 4 肿瘤新抗原临床试验临床阶段分布

数据来源：Cortellis

2.3. 临床试验国家或地区分布

从肿瘤新抗原临床试验开展的国家或地区来看，除了 5 项未公开国家或地区的临床试验外，美国和中国是肿瘤新抗原临床试验最主要的国家，这两个国家在该领域开展临床试验的数量远远高于其他国家或地区。美国是开展肿瘤新抗原临床试验最多的国家，共开展临床试验 62 件，占临床试验总数的 43.7%；中国其次，共开展临床试验 50 件，占临床试验总数的 35.2%。此外，西班牙、比利时、英国等也是肿瘤新抗原临床试验开展的主要国家或地区。

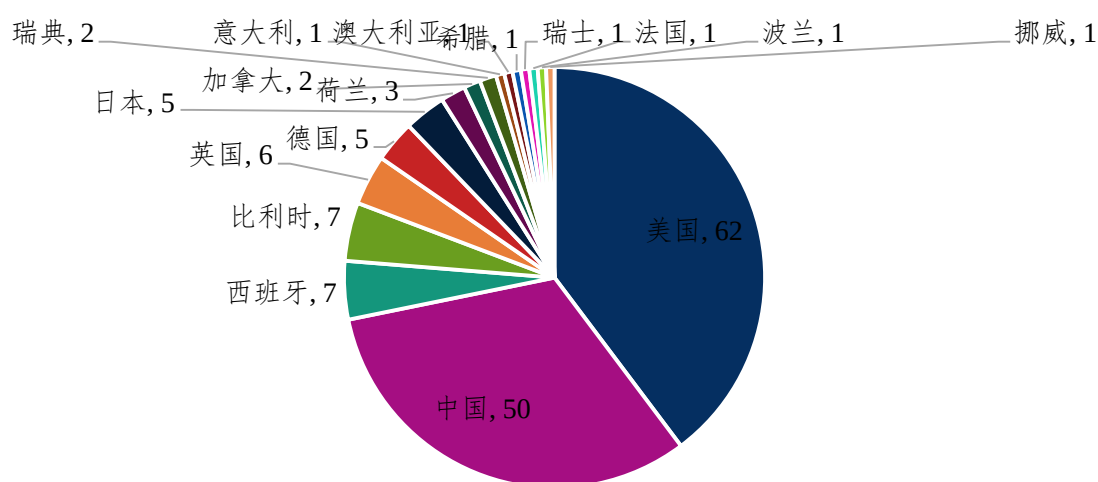


图 5 肿瘤新抗原临床试验开展国家或地区分布

数据来源：Cortellis

2.4. 临床试验申办机构与合作机构分析

从肿瘤新抗原临床试验申办机构与合作机构排名来看，美国的高校、研究机构和企业 在肿瘤新抗原领域具有绝对的领先地位。美国国家癌症研究所、百时美施贵宝、丹娜法伯癌症研究院、BioNTech 公司、圣路易斯华盛顿大学是在肿瘤新抗原领域临床试验数量最多的 5 个机构，可见除了基础研究领域，美国在肿瘤新抗原领域的进展非常快，且在临床试验上已获得了丰硕的成果。此外，百时美施贵宝、BioNTech 公司、Achilles Therapeutics Ltd、基因泰克、Gritstone Oncology

等企业也在肿瘤新抗原领域积极开展布局。值得注意的是，杭州纽安津生物科技有限公司也在该领域开展了 4 项临床试验，成为了肿瘤新抗原临床试验 TOP10 申办机构与合作机构之一。

表 6 肿瘤新抗原临床试验 TOP10 申办机构与合作机构

排名	申办机构或合作机构	临床试验数量（件）	所属国家
1	美国国家癌症研究所	13	美国
2	百时美施贵宝	11	美国
3	丹娜法伯癌症研究院	11	美国
4	BioNTech 公司	10	德国
5	圣路易斯华盛顿大学医学院	8	美国
6	圣路易斯华盛顿大学	7	美国
7	Achilles Therapeutics Ltd	5	美国
8	基因泰克	5	美国
9	Gritstone Oncology	4	美国
10	杭州纽安津	4	中国

数据来源：Cortellis

2.5. 临床试验适应症分布

从肿瘤新抗原临床试验的适应症排名来看，IV 期黑色素瘤、转移性非小细胞肺癌、晚期实体瘤、非小细胞肺癌、胰腺肿瘤是在肿瘤新抗原领域临床试验数量最多的 5 个适应症，分别开展临床试验 21 件、19 件、14 件、14 件和 10 件，这些适应症也是肿瘤新抗原领域最有潜力的布局方向。

表 7 肿瘤新抗原临床试验 TOP10 适应症情况

排名	适应症	临床试验数量（件）
1	IV 期黑色素瘤	21
2	转移性非小细胞肺癌	19
3	晚期实体瘤	14
4	非小细胞肺癌	14
5	胰腺肿瘤	10
6	乳腺肿瘤	9
7	转移性结直肠癌	9
8	鳞状细胞癌	9
9	胶质瘤	8
10	肝细胞癌	8

数据来源：Cortellis

2.6. 肿瘤新抗原药物研发情况

目前，已确认进入临床阶段的肿瘤新抗原药物共有 22 件，其中 I 期临床药物 10 件，II 期临床药物 9 件，已确定进入临床但临床阶段未知的药物 3 件。从药物研发机构来看，主要包括美国、新加坡、日本等国家的顶尖生物医药研究机构和癌症研究所，如丹娜法伯癌症研究院、MD 安德森癌症中心、美国国家癌症研究所、圣路易斯华盛顿大学等；全球医药巨头，如基因泰克、百时美施贵宝等；肿瘤免疫治疗领域的行业新贵，如 Genocea Biosciences Inc、BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH、TCRCure Biopharma Ltd、Nouscom AG 等。我国的企业或机构已有 3 件肿瘤新抗原药物进入临床，分别为天津亨佳生物科技发展有限公司的个性化新抗原肽疫苗、南京大学的个性化新抗原/癌-睾丸抗原纳米疫苗以及杭州纽安津生物科技有限公司的 iNeo-Vac-P01。

表 8 肿瘤新抗原进入临床阶段的药物研发情况

药物名称	原研机构	当前机构	适应症	最高临床阶段
GEN-009	Genocea Biosciences Inc	丹娜法伯癌症研究院； Genocea Biosciences Inc	膀胱癌；黑色素瘤；非小细胞肺癌；肾细胞癌；鳞状细胞癌；移行细胞癌	临床 II 期
新抗原树突状细胞疫苗	百时美施贵宝	百时美施贵宝；新加坡国家癌症中心	结直肠肿瘤；肝癌；肝肿瘤	临床 II 期
个性化新抗原肽疫苗	天津亨佳生物科技发展有限公司	MD 安德森癌症中心；南开大学；天津亨佳生物科技发展有限公司	非小细胞肺癌	临床 II 期
抗突变新抗原 TCR T 细胞疗法	美国国家癌症研究所	美国国家癌症研究所；Precigen Inc (并购前)；ZIOPHARM Oncology Inc	晚期实体瘤；胆管癌；胶质母细胞瘤；转移性乳腺癌；转移性结直肠癌；转移性胃肠道癌；转移性泌尿生殖道癌；转移性非小细胞肺癌；转移性卵巢癌；转移性胰腺癌	临床 II 期
ATL-001	Achilles Therapeutics Ltd	Achilles Therapeutics Ltd	转移性非小细胞肺癌；IV 期黑色素瘤	临床 II 期

GNOS-PV02	Geneos Therapeutics Inc	Geneos Therapeutics Inc; 威斯塔解剖学与生物研究所	肝细胞癌	临床 II 期
GRANITE-001	Gritstone Oncology	Gritstone Oncology	腺癌; 晚期实体瘤; 结直肠肿瘤; 食管肿瘤; 转移性膀胱癌; 转移性非小细胞肺癌; 胃肿瘤	临床 II 期
autogene cevumeran	基因泰克	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH; 基因泰克	晚期实体瘤; 结直肠肿瘤; 非小细胞肺癌; 胰腺肿瘤; IV期黑色素瘤	临床 II 期
SLATE-001	Gritstone Oncology	Gritstone Oncology	晚期实体瘤; 转移性结直肠癌; 转移性非小细胞肺癌; 转移性胰腺癌; 胰腺导管腺癌	临床 II 期
多倍体 DNA 疫苗	圣路易斯华盛顿大学	圣路易斯华盛顿大学	乳腺肿瘤; 小细胞肺癌	临床 I 期
NeoVax	丹娜法伯癌症研究院	丹娜法伯癌症研究院	癌肉瘤; 慢性淋巴细胞白血病; 子宫内膜样癌; 输卵管癌; 胶质母细胞瘤; 转移性卵巢癌; 卵巢透明细胞癌; 腹膜肿瘤; 肾肿瘤	临床 I 期
组蛋白 H3.3-K27M 靶向新抗原疫苗治疗	TCRCure Biopharma Ltd	TCRCure Biopharma Ltd	神经胶质瘤	临床 I 期
个性化新抗原/癌-睾丸抗原纳米疫苗	南京大学	南京大学	胃肿瘤	临床 I 期
iNeo-Vac-P01	杭州纽安津生物科技有限公司	杭州纽安津生物科技有限公司	晚期实体瘤; 转移性胰腺癌	临床 I 期
NeoTCR-P1	PACT Pharma	PACT Pharma	实体瘤	临床 I 期

NOUS-209	Nouscom AG	Nouscom AG	结直肠肿瘤；子宫内膜样癌；食管肿瘤；胃肿瘤	临床 I 期
NEO-PV-01	博德研究所	BioNTech US Inc; 博德研究所	胶质母细胞瘤；转移性膀胱癌；转移性非小细胞肺癌；IV期黑色素瘤	临床 I 期
NEO-PTC-01	荷兰癌症研究所	BioNTech US Inc; 荷兰癌症研究所	转移性卵巢癌；实体瘤；IV期黑色素瘤	临床 I 期
NOUS-100-PV	Nouscom AG	Nouscom AG	转移性非小细胞肺癌；III期黑色素瘤；IV期黑色素瘤；移行细胞癌	临床 I 期
个性化新抗原肽疫苗	Mount Sinai Medical Center	Mount Sinai Medical Center	多发性骨髓瘤	进入临床，但阶段未知
新抗原肽疫苗	Pepscan Systems BV	Pepscan Systems BV	癌症	进入临床，但阶段未知
完全个性化新抗原疫苗	日本国立癌症中心	BrightPath Biotherapeutics Co Ltd; 日本国立癌症中心	癌症	进入临床，但阶段未知

数据来源：Cortellis

3. 肿瘤新抗原知识产权布局

肿瘤新抗原在肿瘤免疫治疗与肿瘤预后领域具有极大的应用潜力，拥有其核心专利意味着巨大的商业价值。专利作为新技术知识产权最重要的保护手段，对于快速发展的肿瘤新抗原技术尤为重要，也是肿瘤新抗原技术研究与竞争态势研究的重要信息源。该技术领域的专利分析不仅有助于阐明技术的发展趋势和竞争格局，还能帮助我国企业和机构规避潜在的知识产权纠纷以及可能带来的巨大损失。

3.1. 专利申请趋势分析

3.1.1. 专利申请年度趋势分析

从肿瘤新抗原专利申请的年度趋势来看，全球最早的肿瘤新抗原专利申请于 1976 年，我国最早的肿瘤新抗原专利申请于 1998 年（1994 年的专利为西北大学

在我国申请的同族专利），可见，自 20 世纪 70 年代起，肿瘤新抗原在肿瘤免疫治疗领域的应用研究就已陆续展开。然而，随着肿瘤免疫治疗领域的研究日益成熟，肿瘤新抗原专利数量真正的爆发期开始于 2010 年后，此后，肿瘤新抗原领域专利数量迅速增长，越来越多的治疗性疫苗得到关注。从专利数量来看，全球肿瘤新抗原领域专利数量为 1356 件，我国肿瘤新抗原领域专利数量为 214 件，占全球专利总数的 15.8%。

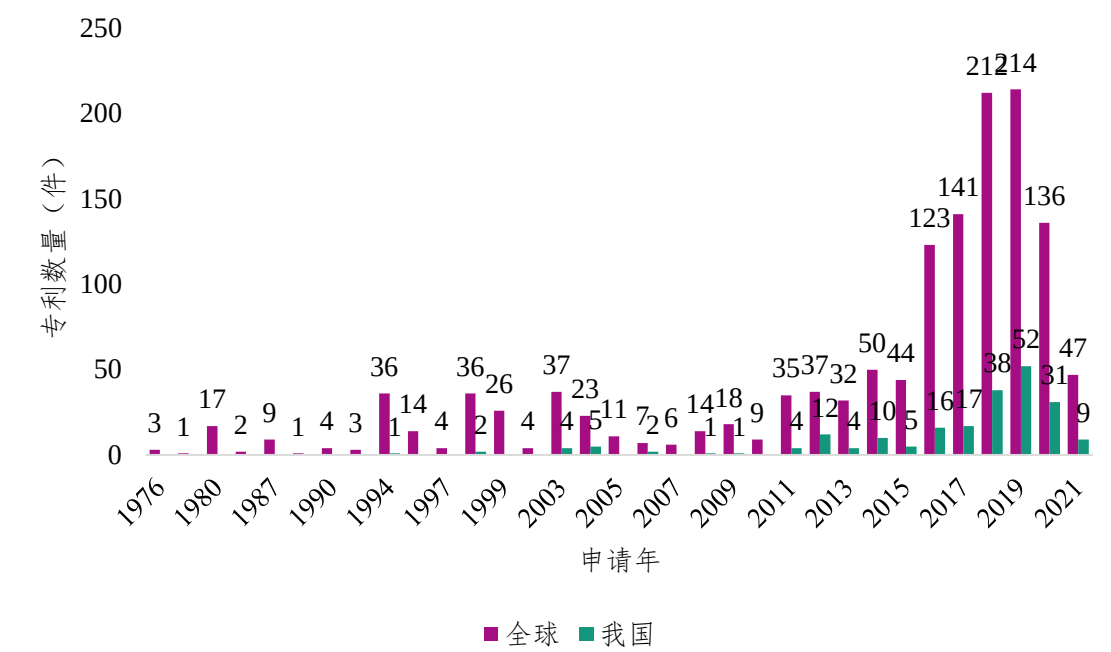


图 6 全球肿瘤新抗原专利申请数量年度趋势

数据来源：Incopat 专利数据库

3.1.2. 专利申请国家与地区分布

从肿瘤新抗原专利申请的国家或地区排名来看，中国、美国、欧洲、澳大利亚、日本是肿瘤新抗原专利布局最多的 5 个国家。其中，在中国申请的专利数量为 214 件，占全球肿瘤新抗原专利申请总数的 15.8%，排在第一位。在美国申请的专利数量为 204 件，占全球肿瘤新抗原专利申请总数的 15.0%，排在第二位。可见，中国和美国已成为肿瘤新抗原专利最主要的技术布局地，对于该领域的专利申请人，中国与美国肿瘤新抗原市场具有极大的潜力与吸引力。

表 9 全球肿瘤新抗原专利 TOP10 申请国家或地区

排名	专利申请国家或地区	专利数量（件）	占比
----	-----------	---------	----

1	中国	214	15.8%
2	美国	204	15.0%
3	世界知识产权组织	188	13.9%
4	欧洲专利局(EPO)	148	10.9%
5	澳大利亚	85	6.3%
6	日本	81	6.0%
7	加拿大	77	5.7%
8	韩国	58	4.3%
9	以色列	35	2.6%
10	印度	34	2.5%

数据来源：Incopat 专利数据库

专利优先权国家或地区一般是专利技术研发技术的所在地。从肿瘤新抗原专利优先权国家或地区排名来看，美国、欧洲、日本、中国、荷兰是肿瘤新抗原最主要的专利优先权国家或地区。值得注意的是，美国作为专利优先权国家共申请专利 743 件，占专利总数的 54.8%，超过一半的肿瘤新抗原专利均来源于美国，可见美国在该领域的绝对领先地位。

表 10 全球肿瘤新抗原专利 TOP10 优先权国家或地区

排名	专利优先权国家或地区	专利数量（件）	占比
1	美国	743	54.8%
2	欧洲专利局(EPO)	96	7.1%
3	世界知识产权组织	88	6.5%
4	日本	50	3.7%
5	中国	35	2.6%
6	荷兰	32	2.4%
7	德国	30	2.2%
8	英国	28	2.1%
9	法国	23	1.7%
10	韩国	18	1.3%

数据来源：Incopat 专利数据库

3.1.3. 专利申请机构分布情况

从肿瘤新抗原专利的全球专利申请人排名来看，美国的高校、研究机构和企业 在肿瘤新抗原领域具有绝对的领先地位。gritstone oncology inc、丹娜法伯癌症研究院、麻省总医院、BioNtech 公司、博德研究所是在肿瘤新抗原领域专利申请 量最多的 5 个机构。其中，美国肿瘤免疫治疗企业 gritstone oncology inc 在肿瘤

新抗原领域专利申请量最多，为 109 件。目前，我国尚无一家企业或机构进入全球肿瘤新抗原专利 TOP10 专利申请人，可见我国在该领域的专利布局与优势机构相比仍有一定的差距。

表 11 全球肿瘤新抗原专利 TOP10 专利申请人

排名	专利申请人（机构或企业）	专利数量（件）	所属国家或地区
1	gritstone oncology inc	109	美国
2	丹娜法伯癌症研究院	85	美国
3	麻省总医院	78	美国
4	BioNtech 公司	69	德国
5	博德研究所	45	美国
6	Frame Therapeutics	31	荷兰
7	nantcell inc	30	美国
8	nouscom ag	29	瑞士
9	neon therapeutics inc	16	美国
10	美国卫生与公众服务部	16	美国

数据来源：Incopat 专利数据库

从肿瘤新抗原专利的我国专利申请人排名来看，我国的企业在肿瘤新抗原领域具有领先地位。中生康元生物科技(北京)有限公司是在肿瘤新抗原领域专利申请量最多的 5 个申请人，可见该领域的市场潜力备受瞩目。然而同时，中国肿瘤新抗原专利 TOP10 专利申请人中，仅有上海交通大学医学院附属第九人民医院一位申请人属于高校与研究机构，可见我国研究机构还需加大在肿瘤新抗原领域的早期专利布局，以防国外建立过大的专利壁垒，阻碍我国相关产业的发展。

表 12 中国肿瘤新抗原专利 TOP10 专利申请人

排名	专利申请人（机构或企业）	专利数量（件）	我国专利总量占比
1	天津亨佳生物科技发展有限公司	9	4.2%
2	杭州纽安津生物科技有限公司	8	3.7%
3	gritstone oncology inc	8	3.7%
4	深圳市新合生物医疗科技有限公司	6	2.8%
5	中生康元生物科技(北京)有限公司	5	2.3%
6	卡替(上海)细胞生物技术有限公司	5	2.3%
7	南京北恒生物科技有限公司	4	1.9%
8	上海交通大学医学院附属第九人民医院	3	1.4%
9	上海桀蒙生物技术有限公司	3	1.4%
10	BioNtech 公司	3	1.4%

数据来源：Incopat 专利数据库

3.1.4. 专利转让情况分析

对全球肿瘤新抗原领域专利的转让现状进行分析，共有 191 件专利发生转让，占全球该领域专利总数的 14.1%，合并 inpadoc 同族专利为 95 件。从专利受让人来看，gritstone oncology inc、美国卫生与公众服务部、丹娜法伯癌症研究院、biontech 公司以及约翰霍普金斯大学是全球最主要的专利受让人，可见这些专利权人在该领域布局积极。然而，从转让的原因来看，主要来源于申请人本身机构名称的变更，如 gritstone oncology inc 的专利转让原因主要由于企业名称从 gritstone oncology inc. 变更为 gritstone bio, inc.，真正来源于不同机构间的转让并不多。

表 13 全球肿瘤新抗原 TOP10 专利受让人

排名	专利受让人	专利数量（件）	所属国家或地区
1	gritstone oncology inc	26	美国
2	美国卫生与公众服务部	22	美国
3	丹娜法伯癌症研究院	14	美国
4	biontech 公司	11	德国
5	约翰霍普金斯大学	8	美国
6	abexxa biologics, inc.	7	美国
7	博德研究所	6	美国
8	第一三共株式会社	6	日本
9	Frame Therapeutics	5	荷兰
10	迈阿密大学	5	美国

3.1.5. 我国专利申请法律状态分析

从我国肿瘤新抗原专利的法律状态来看，因为多数专利集中于近五年，因此，近一半的肿瘤新抗原领域的专利仍然处于实质审查阶段。已授权的肿瘤新抗原专利共 63 件，授权率为 29%。从撤回、驳回以及未缴年费的专利申请量来看，我国肿瘤新抗原领域专利虽然也有撤回、驳回和未缴年费的情况，但总体而言，比例较低，申请人的专利授权意愿较高，也可见该领域的商业潜力与市场价值。

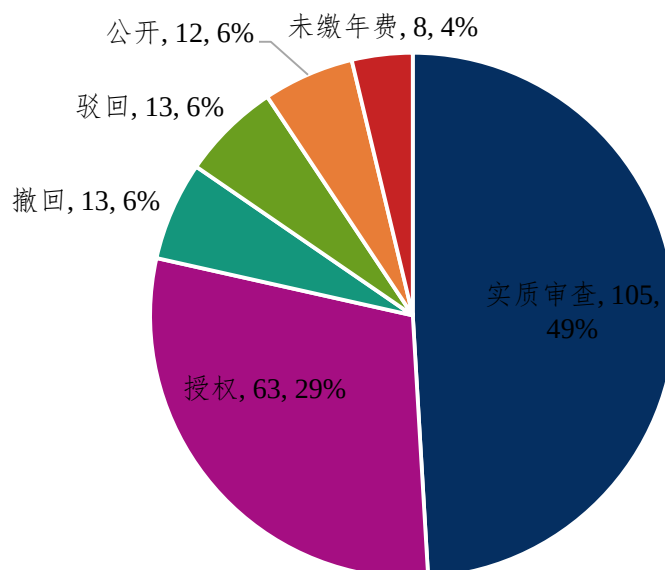


图 7 中国肿瘤新抗原专利申请法律状态

数据来源：Incopat 专利数据库

3.2. 肿瘤新抗原重点专利申请领域分析

3.2.1. 国内肿瘤新抗原重点布局领域

从国内肿瘤新抗原的重点布局领域来看，主要有以下几个领域：（1）肿瘤新抗原的预测与筛选方法（CN111105843A、CN112301088A、CN112210596A 等）；（2）基于新抗原的肿瘤疫苗的研发（CN110179972A、CN110433286A 等）；（3）基于肿瘤新抗原的细胞治疗产品研发（CN106456724A、CN111748027A 等）；（4）肿瘤新抗原的靶点（CN112250752A 等）；（5）药物的递送系统（CN110545810A 等）；（6）肿瘤疫苗与其他免疫治疗手段的联合治疗（CN112402612A 等）。

对国内 TOP10 肿瘤新抗原主要专利申请人重点申请方向进行分析，肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法是最主要的专利布局领域。与其他免疫治疗方法相比，因为肿瘤新抗原仍然处于起步阶段，相比 PD-1 等已经发展了十多年的成熟靶点，肿瘤新抗原靶点仍然在筛选中，候选的新靶点非常缺乏。因此，肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法就显得非常重要，前十位的专利申请人有八为位对该领域进行了重点布局，如杭州纽安津生物科技有限公司、gritstone oncology inc、深圳市新合生物医疗科技有限公司等。此外，基于肿瘤新抗原药物的研发也是备

受关注的领域，包括以肿瘤疫苗为主的主动治疗与以细胞治疗方法为主的被动治疗均已有人展开了专利布局。肿瘤疫苗领域布局的申请人包括杭州纽安津生物科技有限公司、上海桀蒙生物技术有限公司等；细胞治疗领域布局的申请人包括天津亨佳生物科技发展有限公司、南京北恒生物科技有限公司等。

表 14 国内 TOP10 肿瘤新抗原专利申请人重点申请方向

排名	专利申请人（机构或企业）	重点领域及相关专利例举
1	天津亨佳生物科技发展有限公司	基于新抗原的 TCRT 细胞的构建（CN106456724A、CN111748027A） 肿瘤疫苗与其他免疫治疗手段的联合治疗（CN112402612A）
2	杭州纽安津生物科技有限公司	肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法（CN111105843A、CN112301088A、CN108388773A） 基于新抗原的肿瘤疫苗的研发（CN110179972A、CN110433286A）
3	gritstone oncology inc	肿瘤新抗原药物的递送系统（CN110545810A、CN110612116A） 肿瘤新抗原的筛选与评估方法(CN111465989A、CN111315390A、CN111868080A、CN110636852A)
4	深圳市新合生物医疗科技有限公司	肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法(CN112309502A、CN111192632A、CN110514845A) 肿瘤新抗原的提取方法（CN111627497A、CN110534156A）
5	中生康元生物科技(北京)有限公司	肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法(CN112210596A、CN110706742A) 肿瘤新抗原靶点的保护（CN112250752A）
6	卡替(上海)细胞生物技术有限公司	基于肿瘤新抗原的 TIL 疗法及在肿瘤治疗中的应用（CN111195264A、CN111228309A、CN111759860A）
7	南京北恒生物科技有限公司	基于新抗原通用型 CART/TCRT 细胞的构建（CN107746831A、CN107828730A）
8	上海交通大学医学院附属第九人民医院	肿瘤新抗原靶点的保护（CN110960677A）
9	上海桀蒙生物技术有限公司	肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法（CN112011833A） 基于新抗原的肿瘤疫苗的研发（CN109865133A）
10	BioNtech 公司	肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法（CN107430132A、CN109073637A）

数据来源：Incopat 专利数据库

3.2.2. 国外肿瘤新抗原重点布局领域

从国外肿瘤新抗原的重点布局领域来看，主要领域与国内基本相同：（1）肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法（WO2019050994A1、WO2019075112A1、WO2019168984A1 等）；（2）基于新抗原的肿瘤疫苗的研发（US20210252123A1、WO2020022899A1、WO2020022901A1、WO2020022902A1 等）；（3）基于肿瘤新抗原的细胞治疗产品研发（WO2020018425A1、WO2017161360A2、WO2017100709A1 等）；（4）肿瘤新抗原的靶点（WO2021092094A1 等）；（5）药物的递送系统（WO2018098362A1、WO2018208856A1 等）；（6）肿瘤疫苗与其他免疫治疗手段的联合治疗（US20160339090A1、IN201617023758A 等）。

对国外 TOP10 肿瘤新抗原主要专利申请人重点申请方向进行分析，肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法也是最主要的专利布局领域之一，但与国内不同的是，在产品领域，国外因为相对丰富的研究经验，已经有了较多的布局，但各个申请人特点鲜明。丹娜法伯癌症研究院、麻省总医院、博德研究所三位专利权人在肿瘤新抗原领域的合作研发非常深入，90%以上的专利均为合作申请，主要集中于肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法、肿瘤疫苗与其他免疫治疗手段的联合治疗、包含肿瘤新抗原及载体的药物组合物等领域。gritstone oncology inc 主要侧重于肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法的研究，Frame Therapeutics、neon therapeutics inc 主要侧重于肿瘤新抗原靶点与相关肿瘤疫苗的研发，nantcell inc 侧重于基于肿瘤新抗原的免疫细胞治疗产品的研发。

表 15 国外 TOP10 肿瘤新抗原专利权人重点申请方向

排名	专利申请人（机构或企业）	重点领域及相关专利例举
1	gritstone oncology inc	肿瘤新抗原药物的递送系统（WO2018098362A1、WO2018208856A1） 肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法(WO2019050994A1、WO2019075112A1、WO2019168984A1) 抗原结合 T 细胞的分离方法（WO2020180648A1） 肿瘤新抗原靶点及抗原结合蛋白的保护（WO2021092094A1）
2	丹娜法伯癌症研究院	肿瘤疫苗与其他免疫治疗手段的联合治疗（US20160339090A1、IN201617023758A） 肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法（WO2020131586A2、WO2020131586A3、WO2018183544A1、WO2016100977A1） 包含肿瘤新抗原及载体的药物组合物（CA2986235A1）

3	麻省总医院	肿瘤疫苗与其他免疫治疗手段的联合治疗 (US20160339090A1、IN201617023758A) 肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法 (WO2020131586A2、WO2020131586A3、WO2018183544A1、WO2016100977A1) 包含肿瘤新抗原及载体的药物组合物 (CA2986235A1、HK40036803A)
4	BioNtech 公司	肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法 (AU2014264943B2、CA2982971A1、WO2017194610A1、IN201847042123A)
5	博德研究所	肿瘤疫苗与其他免疫治疗手段的联合治疗 (US20160339090A1、IN201617023758A) 肿瘤新抗原的预测、筛选与评估方法 (WO2020131586A2、WO2016100977A1) 包含肿瘤新抗原及载体的药物组合物 (CA2986235A1)
6	Frame Therapeutics	肿瘤新抗原靶点与相关肿瘤疫苗 (US20210252123A1、WO2020022899A1、WO2020022901A1、WO2020022902A1)
7	nantcell inc	基于肿瘤新抗原的免疫细胞治疗 (WO2020018425A1、WO2017161360A2、WO2017100709A1)
8	nouscom ag	肿瘤新抗原靶点与相关肿瘤疫苗 (WO2019094396A1、WO2019012091A1、WO2019012082A1) 肿瘤疫苗与其他免疫治疗手段的联合治疗 (WO2019094396A1) 肿瘤新抗原的筛选与药物载体的选择 (WO2020099614A1)
9	neon therapeutics inc	免疫治疗多肽结合剂及在癌症治疗中的用途 (WO2017173321A1、IN201817041055A) 肿瘤疫苗与其他免疫治疗手段的联合治疗 (WO2019241306A2)
10	美国卫生与公众服务部	治疗肿瘤的光毒性药物组合物 (US20160256564A2、WO2013009475A9) 肿瘤新抗原靶点与相关肿瘤疫苗 (WO2015069745A8)

数据来源: Incopat 专利数据库



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE