



纳米疫苗在肿瘤免疫疗法中的应用*

冒佳蓉¹⁾ 钱颖²⁾ 施国平¹⁾ 王晶晶^{2)**} 陈玉根^{1)**}⁽¹⁾ 南京中医药大学附属医院, 南京 210029; ⁽²⁾ 南京中医药大学药学院, 南京 210046

摘要 近年来肿瘤免疫疗法成为癌症治疗领域的热点, 其中结合肿瘤疫苗和纳米技术的纳米疫苗为肿瘤免疫疗法提供了新思路. 纳米疫苗可以实现疫苗和佐剂的共载, 且智能化的纳米载体进一步实现了抗原有效的靶向递送, 促进了抗原的摄取和递呈, 激活抗原特异性免疫应答, 有效杀伤肿瘤细胞. 本文就纳米疫苗的原理、优势、纳米材料的类型、临床疗效进行综述, 为后期纳米疫苗的设计提供更可靠的参考依据.

关键词 纳米, 疫苗, 肿瘤免疫疗法, 佐剂, 靶向

中图分类号 R979, R73-3

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0007

恶性肿瘤一直都威胁着全球人民的健康, 也是我国面临的主要公共卫生问题之一. 近年来, 恶性肿瘤发病率及死亡率, 每年保持约3.9%和2.5%的增幅, 且恶性肿瘤死亡占居民全部死因的23.91%, 每年恶性肿瘤所致的医疗费用超过2 200亿, 当前我国癌症防控形势十分严峻^[1].

临床上对于肿瘤的传统治疗手段主要包括手术、化疗和放疗. 通过手术直接切除肿瘤组织或用化学药物、射线杀伤肿瘤细胞. 这些治疗手段在一定程度上能够有效治疗肿瘤, 但是会存在很多不足. 例如, 手术仅对早期以及无远处转移的部分肿瘤效果较好; 而应用于恶性肿瘤的放疗及化疗则会对周围健康组织有杀伤作用, 可导致组织坏死, 降低自然杀伤细胞(NK)活性, 在临床上还会出现毛发脱落、汗腺功能失调等副作用.

作为肿瘤新型治疗手段的肿瘤免疫疗法是以免疫学为基础, 利用机体免疫系统特异性杀伤肿瘤细胞的治疗方法, 该方法可以抑制肿瘤生长并使机体产生免疫记忆, 从而有效抑制恶性肿瘤的增殖、转移和复发^[2]. 肿瘤免疫疗法目前主要包括单克隆抗体治疗、过继细胞疗法和肿瘤疫苗等.

单克隆抗体治疗是通过阻断或刺激T细胞受体的免疫检查点以调节信号通路, 抑制或刺激T细胞功能, 激活患者的免疫系统^[3]. 过继细胞疗法是指在体外对免疫细胞改造, 增强其免疫能力, 再将其

输送回患者体内, 从而产生抗肿瘤的疗效^[4]. 过继细胞疗法又有多种方式, 例如肿瘤浸润淋巴细胞疗法, 是从患者术中切除的肿瘤中提取肿瘤浸润淋巴细胞, 将其在体外进行扩增后再输回体内; 嵌合抗原受体疗法是将衍生自抗体的靶向细胞外抗原复合物转移到T细胞或者其他免疫细胞, 将其在体外进行扩增后再输回体内^[5-6]. 这两种治疗方法针对不同类型的肿瘤在临床试验中均取得了一定的治疗效果, 但是随着研究的深入, 副作用也逐渐暴露. 例如, 单克隆抗体治疗方法可引发全身毒性反应, 过继细胞治疗方法成本较高、治疗周期较长, 且两者均会引起一定程度的免疫相关炎症^[7-8]. 因此更加安全高效的治疗手段亟待研究.

癌细胞是基于基因和表观遗传学改变的变异细胞, 这些改变使癌细胞拥有了恶性表型, 也使肿瘤相关抗原(TAA)得到表达.

肿瘤疫苗可以利用DNA、RNA、蛋白质或肽

* 国家自然科学基金(32000997), 南京中医药大学自然科学基金(NZY32000997), 江苏省高等学校自然科学基金(20KJB350004), 南京中医药大学中医优势学科项目(ZYX03KF038)和江苏省高等学校大学生创新创业训练计划(202010315035Z)资助.

** 通讯联系人.

王晶晶. Tel: 18951881585, E-mail: jingjingwang123456@163.com

陈玉根. Tel: 025-86626616, E-mail: yugen.chen@njucm.edu.cn

收稿日期: 2021-01-11, 接受日期: 2021-04-01

等TAA去调节免疫系统. 在疫苗进入人体后, 抗原会被存在于外周的巨噬细胞、树突状细胞(DCs)等抗原呈递细胞(APCs)表面的模式识别受体(PRRs)识别, 将其转运至引流淋巴结或脾脏等免疫器官. 由于抗原的不同, 有的可能直接被B细胞识别, 有的可能呈递给免疫器官中的T细胞, 产生针对不同肿瘤抗原的特异性T细胞, 也能重新激活休眠和失能的T细胞, 从而激发新的或促进已有的抗肿瘤免疫反应^[9], 实现诱导并增强肿瘤特异性T细胞对癌症的应答. 而且这种免疫不同于免疫检查点阻断诱导的广泛免疫, 肿瘤疫苗可以实现对肿瘤的精确免疫. 近年来宫颈癌、前列腺癌等相关肿瘤疫苗也已有上市产品, 获益广泛^[10-11].

1 纳米疫苗的概念

1.1 疫苗的优势

基于肿瘤疫苗的纳米疫苗是国内外的研究热点. 纳米疫苗是肿瘤疫苗的一种, 是指以纳米材料作为载体, 递送特异性抗原及佐剂, 用于治疗或预防肿瘤的疫苗. 通常纳米颗粒是指粒径在1~1 000 nm范围内的颗粒材料, 尺寸大小是纳米疫苗的一大特点, 这种尺寸优势使之更易于集中在淋巴结、脾脏等淋巴器官中, 除此之外这种尺寸大小与病原体相近, 使得纳米疫苗很容易就被APC摄取^[12], 同时可以靶向到“癌症免疫循环”中相对应的激动或抑制因子, 实现靶向递送, 把抗原和免疫激活剂递送到所需的特异性免疫细胞中^[13]. 在此过程中, 可直接激活TAA特异性T细胞^[14], 或者TAA在APC的交叉呈递和捕获中激活T细胞, 通过这类肿瘤特异性T细胞来激发获得性免疫应答^[15].

为了诱导抗肿瘤免疫反应, TAAs必须通过主要组织相容性复合体(MHC)分子呈现给T细胞. DCs是重要的抗原提呈细胞, 也是高效的T细胞激活剂. DCs特有的细胞内抗原处理机制使它们能够高效地处理TAAs, 并在MHC I类和II类分子上呈现它们, 从而激活肿瘤特异性CD8⁺和CD4⁺T细胞, 这些T细胞含有独特的T细胞受体(TCR), 可以识别与MHC分子结合的特定TAA表位. 这种相互作用为T细胞提供了一种称为信号1的刺激信号, 单靠信号1并不足以刺激T细胞, 反而会导致T细胞的失能和凋亡, 使肿瘤逃避免疫系统的识别. 由APCs共刺激分子(如CD80、CD86)与T细胞表面的CD28结合, 产生信号2, 这是T细胞活

化的关键成分. 大多数恶性细胞缺乏必要的表面分子来刺激T细胞产生信号2, 同时会表达细胞表面分子如程序性细胞死亡蛋白1配体(PD-L1)、程序性细胞死亡蛋白2配体(PD-L2)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)来激活免疫检查点信号通路, 降低T细胞的活化程度. 根据免疫学基本原理, 抗原特异性T细胞的增强和活化需要同时接受来自抗原提呈细胞的3种信号刺激, 从而引发T细胞的增殖和完全活化来获得杀伤表达相应抗原细胞的能力, 实现肿瘤抗原特异性T细胞浸润到肿瘤部位, 杀伤肿瘤细胞, 最终清除肿瘤组织. 因此肿瘤疫苗需要同时具备传递免疫刺激信号的能力以及克服免疫激活时产生障碍的能力. 要实现抗原特异性T细胞的激活, 单个DC需要提呈抗原肽、处于活化状态以高表达共刺激分子、分泌促炎性细胞因子, 也就需要DCs同时接受抗原和佐剂. 纳米疫苗可以将肿瘤特异性抗原和佐剂共定位在同一颗粒上, 来实现DCs同时提呈肽段和处于活化状态, 这是激活抗原特异性T细胞杀伤肿瘤细胞的关键^[16-17], 也是纳米疫苗实现免疫应答的关键.

此外, 在整个递送过程中, 纳米载体可以有效保护抗原和佐剂, 使其免受外界环境的影响. 有研究表明, 与传统裸肽皮下免疫相比, 将抗原肽与佐剂采用纳米粒子负载后再进行皮下接种, 可将新抗原反应性T细胞的数量提高近30倍, 有效抑制肿瘤生长^[18]. 因此, 纳米疫苗能有效刺激初始免疫细胞、增强免疫原性. 在实现稳定递送的同时进一步促进DCs的抗原呈递功能, 增强对抗原的免疫应答, 减少肿瘤对免疫的耐受, 使肿瘤细胞暴露在免疫监视下, 让APC细胞重新识别, 诱导T细胞攻击肿瘤细胞.

1.2 疫苗的载体

目前制备纳米疫苗的载体有很多选择性. 载体是控制抗原及佐剂释放的仓库, 是整个纳米疫苗的主体骨架. 目前已研究的纳米载体包括脂质体^[19]、聚合物^[20]、无机纳米粒子^[21]、生物聚合物植入物^[22]、水凝胶^[23]、支架^[24]以及一些仿生材料, 例如仿生细菌^[25]、人工坏死癌细胞膜^[26]等(图1).

前期运用较多的是纳米高分子颗粒, 但由于均一性差, 载药量及药物释放的可重复性不佳. Yue等^[27]利用独特的膜乳化技术, 制备出粒径均一可控的纳米高分子颗粒, 在负载药物的同时实现了靶

向性.

Xu等^[28]利用含氟聚合物本身就是基因和蛋白质良好的传递载体这一特点,将含氟聚合物与模型抗原卵清蛋白(OVA)混合设计了一种纳米疫苗,能促进抗原的交叉呈递,有效抑制表达卵清蛋白的B16-OVA黑色素瘤.

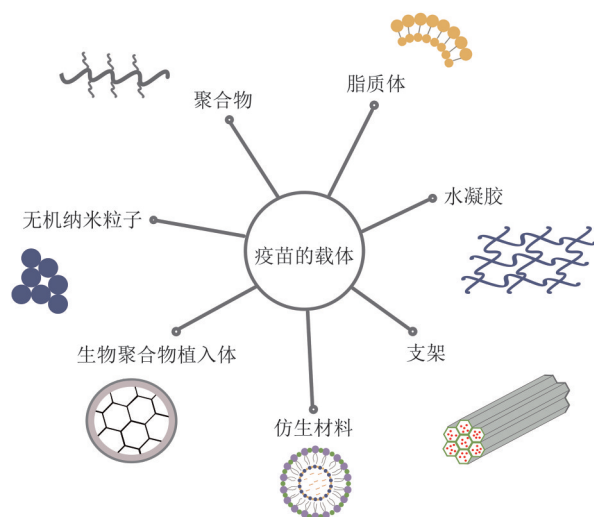


Fig. 1 Different types of nanovaccines

图1 不同类型纳米疫苗

脂质体也是传统的载体之一,是由脂质双分子层包封水层所形成的囊泡,有亲水性及亲脂性,易于被肿瘤细胞内吞,且拥有较好的生物安全性.由(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺(DOTAP)及二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)合成的阳离子脂质体可以递送多种特异性长肽,有效诱导抗原特异性CD8⁺和CD4⁺T细胞,并能诱导T细胞介导的肿瘤消退^[29].

基于水凝胶为载体的一项研究将治疗性T淋巴细胞载入水凝胶中,适当的孔径能释放活的T淋巴细胞并保留T淋巴细胞的抗原母细胞瘤活性,当疫苗接触胶质母细胞瘤细胞时,水凝胶立即释放T细胞,有效地杀死胶质母细胞瘤细胞,是脑瘤免疫治疗的有效方式^[23].

除上述较传统的载体类型外,近年来仿生材料也是载体选择的热点.坏死性肿瘤细胞可以释放危险相关分子,比其他肿瘤细胞更具有免疫原性,因此有团队就用磷脂双分子层和磷酸钙核心组成了模拟的人工坏死癌细胞膜,以此作为载体传递癌膜蛋白及抗原肽等,该疫苗能促进NK细胞的扩增,对

DCs的成熟和抗原呈递也有协同作用^[26].

综上,不同的载体具有不同的优点,有些合成步骤简单,且安全可行;有的能够实现多佐剂的包载、抗原与佐剂的共定位;还有的能够高效地被APC细胞吸收,激发更高效的免疫应答等^[30-32].

1.3 疫苗的联合治疗

临床癌症患者的治疗方式常常不是单一的,大多会运用联合治疗的方式,达到“1+1>2”的效果.纳米疫苗在实验中已取得突破性的进展,联合其他策略共同治疗,可能会取得更好的疗效.

光热疗法是利用光吸收剂从近红外(NIR)光能产生热量,用于肿瘤消融的一种强有力的治疗方法.一种以OVA为天然载体,负载热敏剂吲哚青绿(ICG)的多功能纳米疫苗实现了免疫治疗与光热疗法的结合,这也是迄今为止最简单的多功能纳米疫苗,在水溶液中将OVA和ICG混合即可.该疫苗抗原负载效率高达80.8%,产率>90%.近红外吸收和荧光强烈,具有很好的重现性、水溶性、稳定性和生物相容性.这些优点不仅保证了DCs的敏感标记及跟踪和有效刺激,而且保证了肿瘤的可靠成像引导光热免疫治疗和肿瘤预防.这种不同方式的结合,为各种类型肿瘤的协同治疗提供了更好的治疗方案^[32].

放射治疗是通过电离辐射束破坏肿瘤的治疗方法,在临床已被广泛使用,但其治疗效果常常受到肿瘤缺氧的影响,产生放射抵抗,限制疗效.有研究人员设计出一种纳米疫苗,通过包封水溶性过氧化氢酶,制备基于聚乳酸-乙醇酸的核壳纳米颗粒,这种酶可以通过分解H₂O₂产生O₂,一定程度上缓解了肿瘤缺氧的情况,可大大提高放疗效果^[33].

透明质酸(HA)是肿瘤细胞外基质的关键成分.已观察到广泛的肿瘤含有高水平的HA,丰富的HA会增加肿瘤的间质流体压力,阻碍药物的渗透.有研究发现可以通过透明质酸酶(HAase)破坏外部HA来增加肿瘤组织的通透性.通过将纳米疫苗与HAase结合,可以提高肿瘤组织的穿透性,促进纳米疫苗产生的肿瘤特异性T细胞在肿瘤中的浸润,提高免疫治疗效率^[34].同样针对T细胞浸润差的问题,一种以PEI/CaCO₃作为载体的疫苗,通过负载表达HAase的基因Spam1得以改善.研究发现,该疫苗能进一步降解肿瘤细胞外基质以促进免疫细胞的浸润.同时,细胞外基质的降解也会增加血液灌注,缓解肿瘤缺氧和调节免疫抑制微环境^[35].

为了增强抗原的加工和表达, 产生足够的抗肿瘤细胞毒性T细胞反应, 有研究团队着眼于将纳米疫苗结合羟氯喹(HCQ)^[36]. HCQ是一种抗疟抗风湿药物, 同时也是一种内小体膜破坏剂, 可导致囊泡肿胀和膜透性, 这可能促进治疗剂从溶酶体释放到细胞质中, 他们测试了HCQ是否能控制抗原的胞浆传递, 发现HCQ可以通过MHC-I途径增强抗原的加工和表达, 从而产生足够的抗肿瘤细胞毒性T细胞反应. 体外实验结果表明, 结合HCQ的纳米疫苗显著增强了OVA从溶酶体逃逸到骨髓来源DCs内的细胞质中. 同时发现与游离OVA相比, 纳米疫苗增强了MHC-I在DCs上的表达水平, 改善了抗原的交叉表达. 体内实验结果证实, HCQ启动Th1型反应和强烈的CD8⁺T细胞反应诱导肿瘤细胞凋亡. 因此, 在该研究中, HCQ与抗原的联合包封可以促进抗原特异性的抗肿瘤免疫反应.

免疫检查点阻断疗法也是肿瘤免疫疗法中的一个热点, 特别是阻断CTLA-4或PD1及PD-L1, 近年来受到了广泛的关注.

CTLA-4是T细胞上的一种跨膜受体, 表达于活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞, CTLA-4能够中止激活的T细胞反应, 也能介导Treg的抑制功能, 作为免疫检查点起作用并下调免疫应答. CTLA-4通过与抗原细胞表面的受体结合, 从而起到开关作用, 终止免疫反应. CTLA-4抑制剂则通过抑制CTLA-4分子, 能使T细胞大量增殖、攻击肿瘤细胞^[37].

PD-1及PD-L1是一对负性免疫共刺激分子, 在自身免疫性疾病中起到关键作用. PD-L1是一种细胞表面的糖蛋白, 可表达在APC和恶性肿瘤细胞上. 有研究发现, 多种恶性肿瘤细胞表面高表达的PD-L1可以和肿瘤浸润淋巴细胞表面的PD-1分子结合, 抑制淋巴细胞的功能及相关细胞因子的释放, 使得肿瘤细胞可以逃避免疫监控, 使之发生免疫逃逸^[38-39]. 因此众多学者认为抗PD-1及抗PD-L1治疗具有明显的抗肿瘤作用, 且多项抗PD-1受体的单克隆抗体临床实验表明, 对于PD-L1高表达恶性肿瘤, PD-1抑制剂能发挥抗肿瘤活性, 且拥有良好的安全性^[40-41].

基于纳米疫苗与免疫检查点抑制剂联合治疗的研究也很多. 一项负载R848及CPG的双佐剂纳米疫苗连用PD-1抑制剂的实验表明, 小鼠生存率明显高于单一使用纳米疫苗, 肿瘤体积也明显变小^[42]. 联用CTLA-4抑制剂的实验也同样表明, 联合用药的效果会远远大于只使用纳米疫苗的效果,

因此联合治疗的策略可以为癌症治疗带来新的希望^[33].

2 纳米疫苗临床效果

随着关于纳米疫苗基础研究的不断深入, 进一步的临床实验也在逐步推进. 例如, 针对人表皮生长因子受体2(HER2)阳性乳腺癌患者设计的脂质体纳米疫苗, 包封阿霉素靶向于HER2抗体, 在一期及二期实验中都表现出有效的成果^[43]. 对于晚期无法进行手术切除的胃癌患者, 一种结合白蛋白的紫杉醇纳米疫苗在一项54人的临床研究中转接率达到27.8%, 疾病控制率59.3%^[44]. 当前国内纳米疫苗临床研究也在不断推进, 例如, 自2017年起, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤科团队就开展了纳米疫苗延缓高风险胃癌复发的临床研究, 对已随访的25例患者中, 仅一例患者在术后一年内复发, 一年的无病生存率是96%, 明显高于历史对照组, 该治疗毒副作用大多为1~2级的注射部位局部皮肤反应, 安全性良好, 免疫指标检测显示大多数患者都产生了抗原特异性的T淋巴细胞^[45-46].

在临床实验中实施联合治疗策略取得的成果也很乐观, 疫苗联合PD-1抗体抑制剂治疗转移性乳腺癌能够有效延长患者生存并激活细胞免疫^[47]. 鼓楼医院肿瘤科团队也将纳米疫苗与PD-1抗体或抗血管生成药物科学组合, 进一步刺激病人的免疫系统产生免疫反应, 当前该研究已入组13名晚期转移性实体瘤患者, 中期总结显示该治疗方案客观缓解率达到53.8%, 疾病控制率为84.6%, 在其中有一名患者的肿瘤全部消失, 已将近一年无瘤生存^[48]. 这些数据足以展示出纳米疫苗有着十分可观的前景.

3 总结与展望

肿瘤疫苗作为免疫疗法的重要组成部分, 是治疗肿瘤的有效手段之一, 随着纳米材料在该领域的运用, 纳米疫苗前景让人瞩目. 但是其依旧存在一些问题, 这些问题是我们面临的巨大挑战. 例如, 所载药物的包封率不高, 在递送过程中可能存在一系列不稳定的情况; 或者是在DCs中暴露不充分等. 如何更好地发挥已有优势, 探索未知潜力, 这仍需要对其组成、包载能力、释药能力等进行进一步优化, 也需要对其免疫作用机制更加明确, 更合理地选择联合治疗的方式. 无论是提高疫苗的靶向性还是通用性, 这都将大大改善癌症的治疗效果,

延缓甚至阻止复发, 更好地提升病人的生活质量; 同时也将推进纳米生物医学的进步.

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志, 2019, **41**(1): 19-28
Zheng S R, Sun K X, Zhang S W, *et al.* Chinese Journal of Oncology, 2019, **41**(1): 19-28
- [2] Klevorn L E, Teague R M. Adapting cancer immunotherapy models for the real world. Trends in Immunology, 2016, **37**(6): 354-363
- [3] Krummel M F, Allison J P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. J Exp Med, 1995, **182**(2): 459-465
- [4] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. Proc Natl Acad Sci USA, 1989, **86**(24): 10024-10028
- [5] Walunas T L, Lenschow D J, Bakker C Y, *et al.* CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. Immunity, 1994, **1**(5): 405-413
- [6] Rosenberg S A, Restifo N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science, 2015, **348**(6230): 62-68
- [7] Maude S L, Barrett D, Teachey D T, *et al.* Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. Cancer Journal, 2014, **20**(2): 119-122
- [8] Lee D W, Gardner R, Porter D L, *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood, 2014, **124**(2): 188-195
- [9] Jacobs I, Bast R J. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Human Reproduction, 1989, **4**(1): 1-12
- [10] 王仁杰, 李悦含, 耿玉笛, 等. 子宫颈癌 HPV 疫苗的研究现状. 中华妇产科杂志, 2019, **54**(4): 280-284
Wang R J, Li Y H, Geng Y D, *et al.* Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019, **54**(4): 280-284
- [11] Handy C E, Antonarakis E S. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions. Future Oncology, 2018, **14**(10): 907-917
- [12] Chow E K, Ho D. Cancer nanomedicine: from drug delivery to imaging. Sci Transl Med, 2013, **5**(216): 216rv4
- [13] Topalian S L, Weiner G J, Pardoll D M. Cancer immunotherapy comes of age. J Clin Oncol, 2011, **29**(36): 4828-4836
- [14] Garu A, Moku G, Gulla S K, *et al.* Genetic immunization with *in vivo* dendritic cell-targeting liposomal DNA vaccine carrier induces long-lasting antitumor immune response. Mol Ther, 2016, **24**(2): 385-397
- [15] Hodi F S, O'Day S J, McDermott D F, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med, 2010, **363**(8): 711-723
- [16] Kroll A V, Fang R H, Jiang Y, *et al.* Nanoparticulate delivery of cancer cell membrane elicits multiantigenic antitumor immunity. Adv Mater, 2017, **29**(47): 10.1002/adma.201703969
- [17] Zhu G, Zhang F, Ni Q, *et al.* Efficient nanovaccine delivery in cancer immunotherapy. ACS Nano, 2017, **11**(3): 2387-2392
- [18] Kuai R, Ochyl L J, Bahjat K S, *et al.* Designer vaccine nanodiscs for personalized cancer immunotherapy. Nat Mater, 2017, **16**(4): 489-496
- [19] Yuba E, Tajima N, Yoshizaki Y, *et al.* Dextran derivative-based pH-sensitive liposomes for cancer immunotherapy. Biomaterials, 2014, **35**(9): 3091-3101
- [20] Luo M, Wang H, Wang Z, *et al.* A STING-activating nanovaccine for cancer immunotherapy. Nat Nanotechnol, 2017, **12**(7): 648-654
- [21] Tao Y, Zhang Y, Ju E G, *et al.* Gold nanocluster-based vaccines for dual-delivery of antigens and immunostimulatory oligonucleotides. Nanoscale, 2015, **7**: 12419-12426
- [22] Stephan S B, Taber A M, Jileeva I, *et al.* Biopolymer implants enhance the efficacy of adoptive T-cell therapy. Nat Biotechnol, 2015, **33**(1): 97-101
- [23] Tsao C T, Kievit F M, Ravanpay A, *et al.* Thermoreversible poly(ethylene glycol)-g-chitosan hydrogel as a therapeutic T lymphocyte depot for localized glioblastoma immunotherapy. Biomacromolecules, 2014, **15**(7): 2656-2662
- [24] Kim J, Li W A, Choi Y, *et al.* Injectable, spontaneously assembling, inorganic scaffolds modulate immune cells *in vivo* and increase vaccine efficacy. Nat Biotechnol, 2015, **33**(1): 64-72
- [25] Ni D, Qing S, Ding H, *et al.* Biomimetically engineered demibacteria potentiate vaccination against cancer. Adv Sci, 2017, **4**(10): 1700083
- [26] Kang T, Huang Y, Zhu Q, *et al.* Necroptotic cancer cells-mimicry nanovaccine boosts anti-tumor immunity with tailored immunostimulatory modality. Biomaterials, 2018, **164**: 80-97
- [27] Yue Z, You Z, Yang Q, *et al.* Molecular structure matters: PEG-*b*-PLA nanoparticles with hydrophilicity and deformability demonstrate their advantages for high-performance delivery of anti-cancer drugs. J Mater Chem B, 2013, **1**(26): 3239-3247
- [28] Xu J, Lü J, Qi Z, *et al.* A general strategy towards personalized nanovaccines based on fluoropolymers for post-surgical cancer immunotherapy. Nat Nanotechnol, 2020, **15**(12): 1043-1052
- [29] Heuts J, Varypataki E M, van der Maaden K, *et al.* Cationic liposomes: a flexible vaccine delivery system for physicochemically diverse antigenic peptides. Pharm Res, 2018, **35**(11): 207
- [30] Shae D, Baljon J J, Wehbe M, *et al.* Co-delivery of peptide neoantigens and stimulator of interferon genes agonists enhances response to cancer vaccines. ACS Nano, 2020, **14**(8): 9904-9916
- [31] Ebrahimi M, Hashemi M, Maleki M, *et al.* Co-delivery of dual Toll-like receptor agonists and antigen in poly(Lactic-Co-Glycolic) acid/polyethylenimine cationic hybrid nanoparticles promote efficient *in vivo* immune responses. Front Immunol, 2017, **8**: 1077
- [32] Pan J, Wang Y, Zhang C, *et al.* Antigen-directed fabrication of a

- multifunctional nanovaccine with ultrahigh antigen loading efficiency for tumor photothermal-immunotherapy. *Adv Mater*, 2018, **30**(8): 1704408
- [33] Chen Q, Chen J, Yang Z, *et al*. Nanoparticle-enhanced radiotherapy to trigger robust cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2019, **31**(10): e1802228
- [34] Guan X, Chen J, Hu Y, *et al*. Highly enhanced cancer immunotherapy by combining nanovaccine with hyaluronidase. *Biomaterials*, 2018, **171**: 198-206
- [35] Hu Y, Lin L, Chen J, *et al*. Synergistic tumor immunological strategy by combining tumor nanovaccine with gene-mediated extracellular matrix scavenger. *Biomaterials*, 2020, **252**: 120114
- [36] Liu J, Liu X X, Han Y F, *et al*. Nanovaccine incorporated with hydroxychloroquine enhances antigen cross-presentation and promotes antitumor immune responses. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(37): 30983-30993
- [37] Bertrand A, Kostine M, Barnette T, *et al*. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 2015, **13**: 211
- [38] Patel S A, Minn A J. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: mechanisms and strategies. *Immunity*, 2018, **48**(3): 417-433
- [39] 田若曦, 孟泽松, 王贵英, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂在结直肠癌治疗中的现状及预后预测. *肿瘤*, 2020, **40**(3): 215-222
Tian R X, Meng Z S, Wang G Y, *et al*. *Tumor*, 2020, **40**(3): 215-222
- [40] Brahmer J R, Drake C G, Wollner I, *et al*. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*, 2010, **28**(19): 3167-3175
- [41] Eng C, Kim T W, Bendell J, *et al*. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, 2019, **20**(6): 849-861
- [42] Ni Q, Zhang F, Liu Y, *et al*. A bi-adjuvant nanovaccine that potentiates immunogenicity of neoantigen for combination immunotherapy of colorectal cancer. *Sci Adv*, 2020, **6**(12): eaaw6071
- [43] Miller K, Cortes J, Hurvitz S A, *et al*. HERMIONE: a randomized Phase 2 trial of MM-302 plus trastuzumab versus chemotherapy of physician's choice plus trastuzumab in patients with previously treated, anthracycline-naïve, HER2-positive, locally advanced/metastatic breast cancer. *BMC Cancer*, 2016, **16**: 352
- [44] Sasaki Y, Nishina T, Yasui H, *et al*. Phase II trial of nanoparticle albumin - bound paclitaxel as second - line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. *Cancer Sci*, 2014, **105**(7): 812-817
- [45] Li R, Liu B, Gao J. The application of nanoparticles in diagnosis and theranostics of gastric cancer. *Cancer Lett*, 2017, **386**: 123-130
- [46] Liu Q, Qian H, Shao J, *et al*. Personalized neoantigen/cancer testis antigen nanovaccine (PVAC) mobilize specific therapeutic immunity for high-risk resected gastric cancer. 2020 ASCO Annual Meeting I. *J Clin Oncol*, 2020, **38**(15S): 4535
- [47] Crosby E J, Acharya C R, Haddad A F, *et al*. Stimulation of oncogene-specific tumor-infiltrating T cells through combined vaccine and α PD-1 enable sustained antitumor responses against established HER2 breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(17): 4670-4681
- [48] Wei J, Liu Q, Sha H, *et al*. Personalized neoantigen/cancer testis antigen nanovaccine (PVAC) in combination with PD-1 monoclonal antibody and/or antiangiogenic treatment in patients with metastatic solid tumors. *American Association for Cancer Research*, 2020, **80**(16S): 1049

Research Progress of Nanovaccine in Tumor Immunotherapy*

MAO Jia-Rong¹⁾, QIAN Ying²⁾, SHI Guo-Ping¹⁾, WANG Jing-Jing^{2)**}, CHEN Yu-Gen^{1)**}

¹⁾The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

²⁾College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Abstract In recent years, tumor immunotherapy has become a hot spot in the field of cancer treatment. Among them, nanovaccines combining tumor vaccines and nanotechnology provide new ideas for tumor immunotherapy. Nanovaccine can realize the co-loading of vaccine and adjuvant. The intelligent nanocarriers further realize the effective targeted delivery of antigen, promote the uptake and presentation of antigen, specifically activate antigen-specific immune response and effectively kill tumor cells. This article reviews the principles, advantages, types of nano materials, and clinical efficacy of nanovaccine to provide a more reliable reference for the design of nano-vaccine in the later stage.

Key words nano, vaccine, tumor immunotherapy, adjuvant, targeting

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0007

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(32000997), Natural Science Foundation of Nanjing University of Chinese Medicine (NZY32000997), Natural Science Fund for Colleges and Universities in Jiangsu Province (20KJB350004), Advantage Discipline Project of Traditional Chinese Medicine (ZYX03KF038), Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students in Jiangsu Province(202010315035Z).

** Corresponding author.

WANG Jing-Jing. Tel: 86-18951881585, E-mail: jingjingwang123456@163.com

CHEN Yu-Gen. Tel: 86-25-86626616, E-mail: yugen.chen@njucm.edu.cn

Received: January 11, 2021 Accepted: April 1, 2021