

· 专家论坛 ·

DOI: 10.12449/JCH250404

mRNA疫苗:胰腺癌个性化治疗新曙光

王新景,王 蔚,沈柏用

上海交通大学医学院附属瑞金医院胰腺中心,上海 200025

通信作者:沈柏用, shenby@shsmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3994-248X)

摘要: 胰腺癌作为恶性程度最高的实体肿瘤之一,其5年生存率长期维持在约13%,且80%的患者在确诊时已失去手术机会。此外,传统放化疗及靶向治疗因肿瘤异质性高、免疫抑制微环境复杂而效果有限。近年来,mRNA疫苗凭借其独特的技术优势,成为肿瘤免疫治疗的新焦点。基于非整合性mRNA模板,mRNA疫苗可精准编码肿瘤新抗原,在宿主体内高效表达并诱导多维度免疫应答。针对胰腺癌,研究热点集中在肿瘤相关抗原疫苗及肿瘤特异性抗原疫苗的研发与优化。当前研究主要关注基于测序的新抗原表位优化、靶向递送技术和人工智能驱动的免疫应答预测模型,以期推动mRNA疫苗在胰腺癌精准治疗中的应用。未来研究需进一步突破肿瘤微环境中关键免疫抑制分子的靶向阻断,精准识别肿瘤特异性抗原表位,开发高效新型疫苗,为胰腺癌患者带来新的治疗希望。

关键词: 胰腺肿瘤; mRNA疫苗; 免疫疗法, 主动

The mRNA vaccines: A new era for the individualized treatment of pancreatic cancer

WANG Xinjing, WANG Wei, SHEN Baiyong

Pancreas Center, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: SHEN Baiyong, shenby@shsmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3994-248X)

Abstract: Pancreatic cancer is currently recognized as one of the most malignant solid tumors, with a 5-year survival rate of 13% over a long period of time, and 80% of the patients have lost the opportunity for surgery at the time of confirmed diagnosis. In addition, the efficacy of conventional radiochemotherapy and targeted therapy is limited by high tumor heterogeneity and the complex immunosuppressive microenvironment. In recent years, mRNA vaccines have become a new focus of tumor immunotherapy due to their unique technical advantages. Based on non-integrating mRNA templates, mRNA vaccines enable precise encoding of tumor neoantigens, which are efficiently expressed in the host and can induce multifaceted immune responses. As for pancreatic cancer, current studies mainly focus on the development and optimization of tumor-associated antigen vaccines and tumor-specific antigen vaccines, as well as next-generation sequencing-guided neoantigen epitope optimization, innovative targeted delivery systems, and artificial intelligence-powered predictive models for immune response, thereby promoting the application of mRNA vaccines in the precise treatment of pancreatic cancer. Further studies should make breakthroughs in the targeted blockade of critical immunosuppressive molecules within the tumor microenvironment, the precise identification of tumor-specific antigenic epitopes, and the development of highly efficient vaccines, so as to bring new hopes for patients with pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic Neoplasms; mRNA Vaccine; Immunotherapy, Active

胰腺癌作为消化系统中恶性程度极高的肿瘤之一,其全球年发病率约为13.1/10万,且死亡率与发病率几乎持平,5年生存率仅约13%^[1]。在所有胰腺癌病理类型

中,胰腺导管腺癌占比超过90%,其早期症状隐匿且侵袭性强,约80%的患者在确诊时已发生远处转移,从而失去根治性手术的机会^[2-3]。尽管手术根治性切除被认

为是唯一潜在的治愈手段,但仅适用于15%~20%的相对早期患者,且术后极易复发^[2]。在胰腺癌的辅助治疗方面,目前主要采用化疗、放疗及靶向治疗等多种手段,旨在提高患者的生存率和生活质量^[1-2,4-5]。化疗作为胰腺癌新辅助治疗、晚期患者治疗乃至根治术后辅助治疗的核心手段,能够有效控制肿瘤,延长患者生存期^[2,6-9]。然而,化疗效果因患者个体差异较大,且耐药性现象普遍存在,因此往往需要结合其他治疗手段,如靶向治疗和放疗。放疗在胰腺癌治疗中主要用于局部区域的控制,尤其是在术后辅助化疗效果不佳的情况下,可作为姑息治疗使用。然而,放疗对远处转移患者的治疗效果较差,且可能导致严重的放射副作用。靶向治疗作为近年来胰腺癌研究的热点之一,主要针对胰腺癌中特定基因突变的患者群体。例如,针对EGFR(表皮生长因子受体)、VEGF(血管内皮生长因子)和KRAS突变的靶向药物已经在临床试验中取得了一定成果^[10-13]。这些药物靶向作用于胰腺癌的关键信号通路,能够有效抑制癌细胞的生长和转移。然而,靶向治疗的效果仍有限,且仅适用于特定类型的胰腺癌患者,尚不具备广泛的适用性。综上,胰腺癌的辅助治疗手段目前仍以化疗为主,但其副作用大、治疗效果因个体差异而异。新型联合策略及基于多组学数据驱动的个体化治疗是突破现有瓶颈的关键方向。

1 肿瘤 mRNA 疫苗背景

预防性 mRNA 疫苗的出现成为了一种革命性的生物技术产物,其核心原理是利用 mRNA 指导细胞合成抗原蛋白,激活适应性免疫应答^[14-17]。这种疫苗具有快速研发、高效保护和安全性好的特点,在 COVID-19 疫情中表现出显著优势。mRNA-1273 和 BNT162b2 疫苗通过递送系统将编码 SARS-Cov-2 刺突蛋白的 mRNA 导入宿主细胞,激活树突状细胞的抗原呈递过程,最终诱导中和抗体的产生,有效控制病毒传播^[15,18-21]。

和 COVID-19 疫苗不同的是,肿瘤 mRNA 疫苗是一种治疗性疫苗,其目标是通过激活患者自身免疫系统识别并清除已存在的肿瘤细胞^[22-24]。mRNA 肿瘤疫苗根据其编码的抗原或功能蛋白类型,主要分为以下几类:(1)编码病毒抗原的 mRNA 疫苗。这类疫苗针对与病毒相关的肿瘤,通过编码病毒蛋白来诱导免疫反应。例如 mRNA-人乳头瘤病毒疫苗:针对人乳头瘤病毒相关肿瘤,如宫颈癌等,显示出强大的免疫原性和抗肿瘤效果^[25-26]。(2)编码肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)的

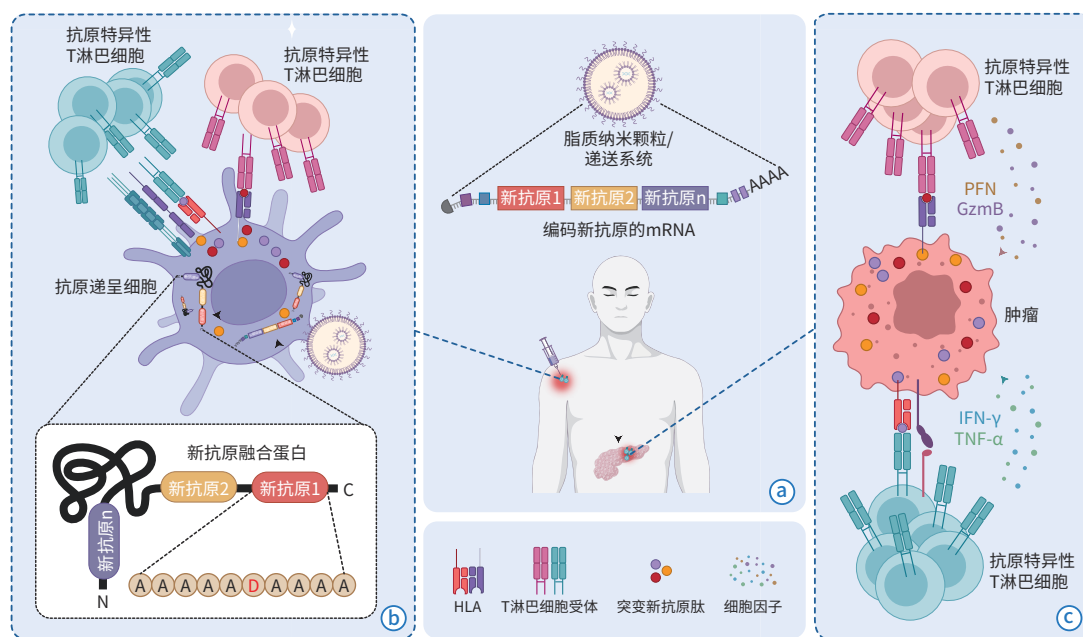
mRNA 疫苗。TAA 是在肿瘤细胞中过表达但在正常组织中也有一定表达的抗原。这类疫苗通过诱导免疫系统攻击表达 TAA 的肿瘤细胞来发挥作用,例如由 BioNTech 开发的 BNT111,编码黑色素瘤相关抗原(如 NY-ESO-1、MAGE-A3 等),目前正在进行临床试验^[27]。(3)编码肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)的 mRNA 疫苗。TSA 是由肿瘤细胞突变产生的抗原,具有高度的肿瘤特异性。这类疫苗能够精准地靶向肿瘤细胞,减少对正常细胞的攻击,例如由 BioNTech 开发的个性化 mRNA 疫苗 BNT122^[28]。

目前,在胰腺癌当中研究较多的主要是针对 TAA 和 TSA 的 mRNA 疫苗,其作用机制可分为4个关键阶段^[29-30](图1):(1)抗原设计与递送,疫苗携带编码 TAA 或 TSA 的 mRNA 序列;(2)抗原呈递与免疫激活,抗原蛋白被蛋白酶体降解为短肽后,通过主要组织相容性复合体 I 类分子呈递至细胞表面,激活 CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞;部分抗原通过主要组织相容性复合体 II 类分子激活 CD4⁺辅助性 T 淋巴细胞;(3)T 淋巴细胞扩增与肿瘤浸润,活化的 T 淋巴细胞在淋巴结中大量增殖,形成效应 T 淋巴细胞克隆,这些细胞通过血液循环迁移至肿瘤部位,借助趋化因子穿透血管壁,浸润至肿瘤微环境;(4)免疫记忆形成,部分活化的 T 淋巴细胞分化为记忆 T 淋巴细胞,长期存活于体内,可对肿瘤复发或转移形成持续监控。

2 TAA mRNA 疫苗

TAA mRNA 疫苗的研发可追溯至 20 世纪 90 年代初,随着 mRNA 体外合成技术的突破,科学家首次证实通过注射裸 mRNA 可在小鼠体内诱导抗原特异性免疫反应^[31]。然而,早期研究受限于 mRNA 稳定性差和递送效率低等技术瓶颈。2005 年, Karikó 等^[32]发现核苷修饰可显著降低 mRNA 的免疫原性,同时提高其翻译效率,这一突破为 TAA 疫苗的临床应用奠定了基础。2010 年后,脂质纳米颗粒递送系统的优化使 mRNA 疫苗的体内递送效率提升 10 倍以上。

TAA mRNA 疫苗作为胰腺癌治疗的新兴策略,在基础研究与早期临床试验中展现出独特潜力,但其实际转化仍面临多重挑战。胰腺癌作为“冷肿瘤”,即免疫治疗抵抗性肿瘤的典型代表,具有高度免疫抑制性微环境,传统免疫疗法对其几乎无效。TAA mRNA 疫苗通过编码肿瘤细胞过表达的抗原,如间皮素、黏蛋白 1(MUC1)、癌胚抗原相关细胞黏附分子 5 等,诱导特异性 T 淋巴细



注:a,mRNA疫苗:串联多个个性化肿瘤新抗原序列的mRNA被脂质纳米颗粒或其他递送系统包裹成药。b,抗原递呈细胞端的新抗原翻译、加工和T淋巴细胞激活:mRNA被抗原递呈细胞内吞后,经过内逃逸进入细胞质,被翻译成包含多个肿瘤新抗原氨基酸片段的融合蛋白。融合蛋白经蛋白酶切割后,成为突变新抗原肽,被匹配的人类白细胞抗原(HLA)递呈到细胞表面,随后引起抗原特异性T淋巴细胞的激活和扩增。c,肿瘤细胞端的T淋巴细胞激活、扩增和杀伤:激活的T淋巴细胞迁移至肿瘤组织中,识别肿瘤细胞表面被呈递的突变抗原-HLA复合物,进一步激活T淋巴细胞下游通路后不断扩增的同时,活化并释放大量细胞因子,起到杀伤肿瘤细胞的效果。

图1 肿瘤mRNA疫苗的作用机制

Figure 1 Mechanism map of tumor mRNA vaccine

胞应答,理论上可突破免疫耐受障碍。在胰腺癌中,TAA的研究和应用主要集中在MUC4、成纤维细胞活化蛋白 α (fibroblast activated protein α , FAP α)、生存素(Survivin)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、角蛋白8和远上游结合蛋白1等分子中。MUC4是一种高分子量糖蛋白,在正常胰腺组织中不表达,但在胰腺癌中过度表达,并参与胰腺癌的发病机制。更重要的是,体内外试验和计算机算法均证实,MUC4的部分表位以及MUC4通过可变剪切形成的抗原表位均具备良好的免疫原性,部分表位可以被高频HLA亚型呈递,如HLA-A1和HLA-A2。因此,MUC4被认为是一种有吸引力的肿瘤抗原,可用于开发疫苗^[33]。FAP α 是一种在癌症相关成纤维细胞中高表达的TAA,可用于靶向治疗。Survivin是一种在多种肿瘤中高表达的抗凋亡蛋白。在小鼠体内,利用环状RNA编码肿瘤抗原FAP α 和Survivin的树突状细胞疫苗或DNA疫苗,均能够诱导显著增强CD8⁺T淋巴细胞反应,抑制肿瘤生长^[34-35]。然而,上述抗原的研发大部分停留在临床前阶段或临床I/II期,临床转化进展缓慢。TAA疫苗的主要局限性在于其在正常组织也有低水平表达,这容易导致脱靶毒性风险^[36-37]。因此,TAA在疫苗设计中的应用仍面临诸多挑战。

3 TSA mRNA疫苗

TSA mRNA疫苗的研发始于对肿瘤特异性突变靶点的探索,随着基于多组学测序的个体化新抗原预测技术成熟,加速TSA疫苗从通用型向个性化发展。TSA mRNA疫苗的最大优势在于其高度的肿瘤特异性和个性化定制能力。与TAA疫苗相比,TSA mRNA疫苗能够针对肿瘤细胞特有的突变抗原,这些抗原在正常细胞中通常不存在,从而避免了免疫耐受和自身免疫反应的风险^[38]。表1总结了胰腺癌mRNA疫苗的临床试验。目前,TSA疫苗策略主要分为两类:固定靶点通用型疫苗和个性化新抗原疫苗。前者适用于高频突变人群,如Moderna的mRNA-5671疫苗是一种能编码KRAS 4种突变抗原(G12D、G12V、G13D和G12C)的疫苗,针对KRAS突变比例高的非小细胞肺癌、结直肠癌和胰腺癌^[39]。笔者所在中心也开发了针对KRAS高频突变的通用型mRNA疫苗,在体内外模型以及患者中都证实了其免疫原性及疗效,是全球首次报道单靶点mRNA疫苗在晚期胰腺癌的治疗案例^[40]。相比个性化疫苗制备周期较长等问题,单靶点通用型mRNA疫苗可以提前制备储存,临床使用更快捷。对于恶性程度极高的胰腺癌而言,治疗时间窗极

表1 胰腺癌 mRNA 疫苗的临床试验汇总
Table 1 Summary of clinical trials of pancreatic cancer mRNA vaccine

疫苗名称	所属公司	类别	机制	适应证	阶段	试验号
BNT122	BioNTech/Genentech	个性化	20种患者特异性抗原,联用PD-L1	胰腺癌术后	II期	NCT05968326
BNT122	BioNTech/Genentech	个性化	20种患者特异性抗原,联用PD-1	包括胰腺癌在内的晚期实体肿瘤	I期	NCT03289962
mRNA-0217/S001	上海交通大学附属瑞金医院	个性化	1~20种个性化肿瘤新抗原	包括胰腺癌在内的晚期实体肿瘤	IIT	NCT05916248
LK101	立康生命	个性化	mRNA疫苗+树突状细胞载体	包括胰腺癌在内的晚期实体肿瘤	I期	NCT06054932
XP-004	上海交通大学附属瑞金医院	个性化	1~20种个性化肿瘤新抗原	胰腺癌术后	IIT	NCT06496373
PANC-IIT-RGL	复旦大学附属肿瘤医院	个性化	个性化肿瘤新抗原	胰腺癌术后	IIT	NCT06156267
mRNA-5671	Moderna	通用型	多个KRAS突变抗原串联	晚期非小细胞肺癌、结肠、胰腺癌	I期	NCT03948763
mRNA-4359	Moderna	通用型	靶向免疫检查点IDO/PD-L1	包括胰腺癌在内的晚期实体肿瘤	I/II期	NCT05533697
GRT-C903/GRT-R904	Gritstone	通用型	16~20个固定抗原/单独靶向KRAS,联用PD-1/CTLA-4	包括胰腺癌在内的晚期实体肿瘤	I/II期	NCT03953235
ABO2102	上海交通大学附属瑞金医院	通用型	多个KRAS突变抗原串联	晚期胰腺癌	IIT	NCT06577532

注:PD-L1,程序性死亡配体;PD-1,程序性死亡受体;IDO,吡啶胺2,3-双加氧酶;CTLA-4,细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4;IIT,研究者发起的临床试验。

其有限,固定靶点疫苗的这一优势显著。然而,由于仅有部分患者能够匹配使用,因此需要在多组学数据预测新抗原的前提下,联合体外模型鉴定新抗原和HLA分型的配对,筛选更多的配对以覆盖更广泛人群。此外,胰腺癌异质性较高,并非所有肿瘤细胞都携带该突变,这也是固定靶点疫苗的局限之一。

相比固定靶点 mRNA 疫苗,个性化 mRNA 疫苗根据每个患者肿瘤的特定基因突变和新抗原设计,能够靶向多种新抗原,从而提升免疫反应的特异性和有效性^[41-44]。这种高度的肿瘤特异性和个性化定制能力,允许同时编码多个肿瘤特异性抗原,使得个性化 mRNA 疫苗能够更有效地激活患者的免疫系统,增强免疫反应的广度和深度。笔者所在中心也开展了个性化疫苗临床试验,根据目前情况而言,个性化疫苗制备周期较长这一问题是极大的缺陷,许多晚期患者疾病进展过快无法等待疫苗生产。胰腺癌进展快,治疗时间窗极其有限,同时胰腺癌的异质性非常显著,不同病灶甚至同一个病灶中癌细胞的新抗原也存在差异,因此,笔者认为固定靶点 mRNA 疫苗序贯个性化疫苗在胰腺癌治疗中可综合二者优势,有望改善预后。

随着肿瘤免疫治疗理念的革新,mRNA 疫苗的临床应用场景已从晚期系统治疗向术后辅助治疗延伸^[41,45]。笔者认为这一策略转变基于两大科学依据:其一,根治

性切除术后的微转移灶通常负荷较低,且处于免疫原性窗口期,更易被疫苗诱导的免疫应答识别清除;其二,mRNA 疫苗能同时激活效应 T 淋巴细胞与记忆 T 淋巴细胞,形成持续的抗肿瘤免疫监视,在术后预防复发中可能效果更佳。目前,全球已开展多项针对术后辅助治疗的临床试验。在接受个性化 mRNA 疫苗 BNT122 联合化疗及免疫检查点抑制剂治疗的 16 例胰腺癌切除术后患者中,8 例(50%)患者出现明显的 T 淋巴细胞反应,且无复发生存期较无反应组显著延长。针对胰腺癌术后化疗不耐受的患者,笔者所在中心开展了仅用 mRNA 疫苗联合 PD-1 抑制剂进行辅助治疗预防复发的临床试验(NCT06496373),在精准靶向、快速生产、强大的免疫激活、良好的安全性和耐受性的前提之下,这一策略有望显著改善预后。目前,mRNA 肿瘤疫苗临床试验进展最快的是 Moderna 针对黑色素瘤术后患者中的 III 期临床试验。在胰腺癌 mRNA 肿瘤疫苗方面,BioNTech 针对胰腺癌术后辅助化疗治疗的个性化药物 BNT112 已经进入 II 期临床。两家公司都计划于 2027—2030 年提交第 1 个 mRNA 肿瘤疫苗产品的上市申请。

4 小结

综上所述,mRNA 肿瘤疫苗在胰腺癌治疗中展现出独特的理论优势和初步临床潜力,但其实际应用仍受限

于胰腺癌生物学特性及技术瓶颈。TSA mRNA疫苗由肿瘤细胞基因突变产生,具有高度肿瘤特异性,理论上可避免针对正常组织的免疫毒性,固定靶点联合个性化疫苗的策略也能兼顾胰腺癌疾病特征。然而,临床转化仍面临多重挑战:胰腺癌肿瘤突变负荷低,导致可用TSA数量有限;肿瘤微环境中的致密纤维基质及免疫抑制细胞严重阻碍T淋巴细胞浸润;突变异质性导致疫苗易引发免疫逃逸。未来通过人工智能新抗原预测提高疫苗的特异性,优化递送系统增强疫苗的递送效率,以及与免疫检查点抑制剂和化疗等其他疗法联合应用,mRNA疫苗在胰腺癌治疗中的能力将得到显著提升,为患者带来更多的治疗选择和希望。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王新景、王蔚负责资料收集,分析数据及撰写文章;沈柏用负责文章框架构思,指导文章撰写并修改。

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, GIAQUINTO AN, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [2] RYAN DP, HONG TS, BARDEESY N. Pancreatic adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 1039-1049. DOI: 10.1056/nejmra1404198.
- [3] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [4] QIN Q, YU R, ERIKSSON JE, et al. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma therapy: Challenges and opportunities[J]. Cancer Lett, 2024, 591: 216859. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216859.
- [5] GROSSBERG AJ, CHU LC, DEIG CR, et al. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5): 375-403. DOI: 10.3322/caac.21626.
- [6] TORPHY RJ, FUJIWARA Y, SCHULICK RD. Pancreatic cancer treatment: Better, but a long way to go[J]. Surg Today, 2020, 50(10): 1117-1125. DOI: 10.1007/s00595-020-02028-0.
- [7] STOOP TF, THEIJSE RT, SEELEN LWF, et al. Preoperative chemotherapy, radiotherapy and surgical decision-making in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(2): 101-124. DOI: 10.1038/s41575-023-00856-2.
- [8] SPRINGFELD C, JÄGER D, BÜCHLER MW, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer[J]. Presse Med, 2019, 48(3 Pt 2): e159-e174. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.02.025.
- [9] MIZRAHI JD, SURANA R, VALLE JW, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 2008-2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30974-0.
- [10] WOOD LD, CANTO MI, JAFFEE EM, et al. Pancreatic cancer: Pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterology, 2022, 163(2): 386-402. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.056.
- [11] LIU XX, LI Z, WANG YX. Advances in targeted therapy and immunotherapy for pancreatic cancer[J]. Adv Biol (Weinh), 2021, 5(3): e1900236. DOI: 10.1002/adbi.201900236.
- [12] KOLBEINSSON HM, CHANDANA S, WRIGHT GP, et al. Pancreatic cancer: A review of current treatment and novel therapies[J]. J Invest Surg, 2023, 36(1): 2129884. DOI: 10.1080/08941939.2022.2129884.
- [13] HU ZI, O'REILLY EM. Therapeutic developments in pancreatic cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(1): 7-24. DOI: 10.1038/s41575-023-00840-w.
- [14] YE ZF, HARMON J, NI W, et al. The mRNA vaccine revolution: COVID-19 has launched the future of vaccinology[J]. ACS Nano, 2023, 17(16): 15231-15253. DOI: 10.1021/acsnano.2c12584.
- [15] YADAV T, KUMAR S, MISHRA G, et al. Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape[J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19(1): 2191577. DOI: 10.1080/21645515.2023.2191577.
- [16] LI MC, WANG H, TIAN LL, et al. COVID-19 vaccine development: Milestones, lessons and prospects[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 146. DOI: 10.1038/s41392-022-00996-y.
- [17] LAMB YN. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: First approval[J]. Drugs, 2021, 81(4): 495-501. DOI: 10.1007/s40265-021-01480-7.
- [18] WANG X, HAEUSSLER K, SPELLMAN A, et al. Comparative effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 COVID-19 vaccines in immunocompromised individuals: A systematic review and meta-analysis using the GRADE framework[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1204831. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1204831.
- [19] TEO SP. Review of COVID-19 mRNA vaccines: BNT162b2 and mRNA-1273[J]. J Pharm Pract, 2022, 35(6): 947-951. DOI: 10.1177/08971900211009650.
- [20] GRAÑA C, GHOSN L, EVRENOGLOU T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 12(12): CD015477. DOI: 10.1002/14651858.CD015477.
- [21] CHANG SL, LIU HB, WU J, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines against COVID-19 infection: A meta-analysis of test-negative design studies[J]. Vaccines (Basel), 2022, 10(3): 469. DOI: 10.3390/vaccines10030469.
- [22] YUAN Y, GAO F, CHANG Y, et al. Advances of mRNA vaccine in tumor: A maze of opportunities and challenges[J]. Biomark Res, 2023, 11(1): 6. DOI: 10.1186/s40364-023-00449-w.
- [23] WANG Y, ZHANG ZQ, LUO JW, et al. mRNA vaccine: A potential therapeutic strategy[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 33. DOI: 10.1186/s12943-021-01311-z.
- [24] LI YH, WANG MN, PENG XQ, et al. mRNA vaccine in cancer therapy: Current advance and future outlook[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(8): e1384. DOI: 10.1002/ctm2.1384.
- [25] BERGMAN H, BUCKLEY BS, VILLANUEVA G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 2019(11): CD013479. DOI: 10.1002/14651858.CD013479.
- [26] LEE S, YOON H, HONG SH, et al. mRNA-HPV vaccine encoding E6 and E7 improves therapeutic potential for HPV-mediated cancers via subcutaneous immunization[J]. J Med Virol, 2023, 95(12): e29309. DOI: 10.1002/jmv.29309.
- [27] SAHIN U, OEHM P, DERHOVANESSIAN E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma[J]. Nature, 2020, 585(7823): 107-112. DOI: 10.1038/s41586-020-2537-9.
- [28] ALKHATIB O, MILES T, JONES RP, et al. Current and future genomic applications for surgeons[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2024, 106(4): 321-328. DOI: 10.1308/rcsann.2024.0031.
- [29] LORENTZEN CL, HAANEN JB, MET Ö, et al. Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(10): e450-e458. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00372-2.
- [30] LIU C, SHI QQ, HUANG XG, et al. mRNA-based cancer therapeutics [J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(8): 526-543. DOI: 10.1038/s41568-023-00586-2.
- [31] WOLFF JA, MALONE RW, WILLIAMS P, et al. Direct gene transfer

- into mouse muscle in vivo[J]. Science, 1990, 247(4949 Pt 1): 1465-1468. DOI: 10.1126/science.1690918.
- [32] KARIKÓ K, BUCKSTEIN M, NI HP, et al. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA[J]. Immunity, 2005, 23(2): 165-175. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.06.008.
- [33] GAUTAM SK, KUMAR S, DAM V, et al. MUCIN-4 (MUC4) is a novel tumor antigen in pancreatic cancer immunotherapy[J]. Semin Immunol, 2020, 47: 101391. DOI: 10.1016/j.smim.2020.101391.
- [34] CAI ZY, WURI Q, SONG Y, et al. CircRNA-loaded DC vaccine in combination with low-dose gemcitabine induced potent anti-tumor immunity in pancreatic cancer model[J]. Cancer Immunol Immunother, 2025, 74(2): 68. DOI: 10.1007/s00262-024-03924-x.
- [35] GENG F, DONG L, BAO X, et al. CAFs/tumor cells co-targeting DNA vaccine in combination with low-dose gemcitabine for the treatment of Panc02 murine pancreatic cancer[J]. Mol Ther Oncolytics, 2022, 26: 304-313. DOI: 10.1016/j.omto.2022.07.008.
- [36] BUONAGURO L, TAGLIAMONTE M. Selecting target antigens for cancer vaccine development[J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(4): 615. DOI: 10.3390/vaccines8040615.
- [37] BITOUNIS D, JACQUINET E, ROGERS MA, et al. Strategies to reduce the risks of mRNA drug and vaccine toxicity[J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23(4): 281-300. DOI: 10.1038/s41573-023-00859-3.
- [38] FU Q, ZHAO XM, HU JX, et al. mRNA vaccines in the context of cancer treatment: From concept to application[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 12. DOI: 10.1186/s12967-024-06033-6.
- [39] WEI J, HUI AM. The paradigm shift in treatment from Covid-19 to oncology with mRNA vaccines[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 107: 102405. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102405.
- [40] WANG XJ, WANG W, ZOU SY, 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. DOI: 10.1038/s41422-024-00990-9.
- [41] ROJAS LA, SETHNA Z, SOARES KC, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer[J]. Nature, 2023, 618(7963): 144-150. DOI: 10.1038/s41586-023-06063-y.
- [42] MIAO L, ZHANG Y, HUANG L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 41. DOI: 10.1186/s12943-021-01335-5.
- [43] HUANG X, ZHANG G, TANG TY, et al. Personalized pancreatic cancer therapy: From the perspective of mRNA vaccine[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 53. DOI: 10.1186/s40779-022-00416-w.
- [44] CARVALHO T. Personalized anti-cancer vaccine combining mRNA and immunotherapy tested in melanoma trial[J]. Nat Med, 2023, 29(10): 2379-2380. DOI: 10.1038/d41591-023-00072-0.
- [45] BIRD L. mRNA vaccine for treating pancreatic cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(7): 413. DOI: 10.1038/s41577-023-00899-1.

收稿日期: 2025-02-19; 录用日期: 2025-02-25

本文编辑: 林姣

引证本文: WANG XJ, WANG W, SHEN BY. The mRNA vaccines: A new era for the individualized treatment of pancreatic cancer[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(4): 619-624.
王新景, 王蔚, 沈柏用. mRNA疫苗: 胰腺癌个性化治疗新曙光[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(4): 619-624.

· 致谢 ·

本期审稿专家 Current reviewers

王贞彪	于红卫	毛靖伟	孔丽	叶卫江	叶永安	史宪杰	兰蕴平	成扬	华静	向晓星
刘云华	刘立新	刘绍能	刘彬彬	刘鸿凌	刘斌	许红梅	孙捷	阴赅宏	苏智军	杜宏波
李忠廉	李勇	李健	李海	李海涛	李萍	李嘉	吴传新	吴捷	汪习成	张立婷
张国梁	张桂信	张敏	张缵云	陈国凤	陈畅	陈洪	陈晶	陈嵩	林伟	林潮双
周友乾	周华邦	封波	赵东强	郝建宇	胡良皞	胡国信	胡建华	柏小寅	段维佳	夏光涛
倪明	徐铭益	郭津生	梅俏	梁志海	梁晓强	彭向欣	董育玮	蒋利和	傅华群	傅晓辉
焦健	曾欣	谢新宝	蔡晓波	谭善忠	戴二黑	戴锴				