

肿瘤新抗原与个体化肿瘤疫苗

吴莹莹¹, 王紫扬¹, 祝沁然¹, 董垠彤¹, 马昕源¹, 张鸣韬¹

指导老师: 周展

(1. 浙江大学药学院, 浙江杭州 310000)

摘要: 肿瘤新抗原疫苗因其特异性和高效性在肿瘤免疫治疗中展现出巨大的潜力。本文综述了肿瘤新抗原的产生机制、鉴定方法及其在个体化肿瘤疫苗中的应用。特别是, 基于基因组测序、机器学习和多组学数据整合技术, 个体化肿瘤疫苗的设计和开发得到了显著提升。结合过继性细胞治疗和免疫检查点阻断剂(ICBs), 个体化肿瘤疫苗在临床试验中展示了良好的疗效和安全性。本文还探讨了当前研究的挑战和未来的发展方向。

关键词: 体肿瘤新抗原; 个体化疫苗; 免疫治疗; 机器学习; 基因组测序; 多组学数据

Tumor Neoantigens and Personalized Cancer Vaccines

Yingying Wu¹, Ziyang Wang¹, Qinran Zhu¹, Yintong Dong¹, Xinyuan Ma¹, Mingtai Zhang¹,

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China)

Abstract: Tumor neoantigen vaccines have shown great potential in cancer immunotherapy due to their specificity and efficacy. This paper reviews the mechanisms of tumor neoantigen generation, identification methods, and their applications in personalized cancer vaccines. Notably, the design and development of personalized cancer vaccines have been significantly enhanced by genomic sequencing, machine learning, and multi-omics data integration technologies. When combined with adoptive cell therapy and immune checkpoint blockers (ICBs), personalized cancer vaccines have demonstrated promising efficacy and safety in clinical trials. The paper also discusses current research challenges and future directions.

Key words: Tumor Neoantigen; Personalized Vaccine; Immunotherapy; Machine Learning; Genomic Sequencing; Multi-omics Data

1 引言

在过去的十年中, 免疫治疗在多种癌症的治疗中带来了革命性的变化。这得益于各

种免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (CAR-T) 的开发和获得监管批准。免疫治疗的核心理念是利用机体自身的免疫系统来识别和消灭癌细胞,从而提高治疗效果和患者的生存率。另一种有前途的癌症免疫治疗方法是使用个性化的新抗原疫苗。这些疫苗通过触发针对肿瘤特异性新抗原的新生 T 细胞反应来实现治疗效果。新抗原是特异性存在于个体患者肿瘤中的蛋白质突变产物,因此这些疫苗能够扩增和增强患

者体内肿瘤特异性 T 细胞的内源性库。

基于个性化新抗原疫苗的初步临床研究结果显示,这些疫苗在肿瘤特异性免疫原性方面表现出强大的潜力。这主要归功于近年来快速且经济高效的基因测序和生物信息学技术的支持。这些技术不仅加速了新抗原的识别和疫苗的设计,还显著降低了研发成本。初步的临床试验已经证明了这些个性化新抗原疫苗在黑色素瘤和其他类型癌症患者中的抗肿瘤活性。(Blass E, Ott PA. 2021)^[1]

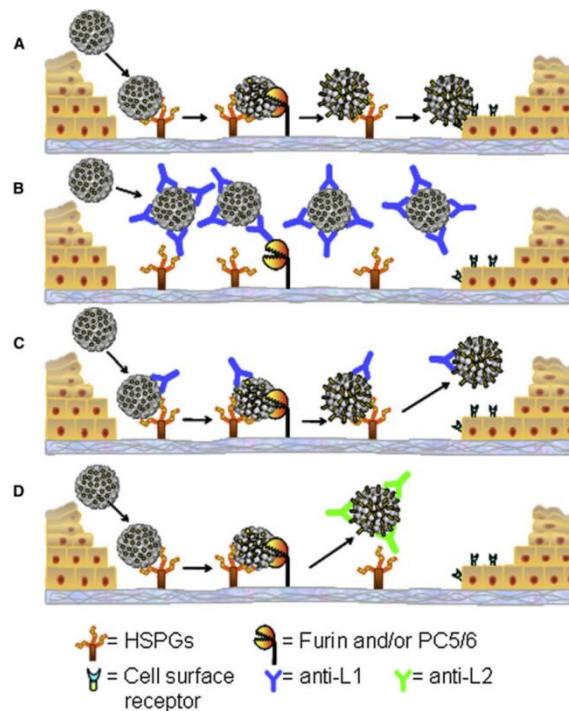


图 1 人乳头瘤病毒 (HPV) 感染和抗体干扰机制示意图

然而,由于传统疫苗治疗方法存在较多副作用且临床实践尚不成熟,个性化且高效的肿瘤新抗原疫苗应运而生。肿瘤新抗原疫苗的特点在于利用患者自身的免疫系统来激活肿瘤特异性 T 细胞,这种方法能够显著

提高治疗的安全性。它不仅避免了免疫系统对正常细胞的误攻击,还精准简化了治疗流程。通过将肿瘤新抗原直接呈递给免疫系统,这些疫苗能够实现肿瘤免疫的自然循环,符合人体免疫的生理机制。因此,肿瘤

新抗原疫苗在未来具有极大的潜力和前景。

2 肿瘤新抗原的产生机制

在肿瘤的发生和发展过程中，细胞会累积大量体细胞突变，包括点突变、插入缺失和染色体易位等。这些突变可能导致基因表达出与正常蛋白质结构不同的突变蛋白。在细胞内部，突变蛋白经过一系列生理过程被降解为多肽片段，这些片段随后与主要组织相容性复合体（Major Histocompatibility Complex, MHC）结合，并被展示在细胞表面，此过程激活 T 细胞应答。由肿瘤特异性蛋白编码区突变产生的能够刺激 T 细胞应答的突变多肽与 MHC 复合物（pMHC），在免疫学中被称为肿瘤新抗原。（Askar et al., 2023）^[2]

肿瘤新抗原的产生过程可以分为四个阶段。首先，体细胞突变的积累主要通过基因组变异、转录组变异和蛋白质组变异三种方式；接着，突变蛋白在细胞内被蛋白酶降解为多肽片段，这些片段在正常细胞中不存在，成为肿瘤新抗原的前体；随后，突变多肽通过 TAP 蛋白转运至内质网，并与 MHC 复合体结合，之后复合体被高尔基体处理并展示至细胞表面；最后，细胞表面的 pMHC 复合体被 T 细胞受体（TCR）识别，从而触发 T 细胞的激活和针对肿瘤细胞的免疫应答。通过这些步骤，肿瘤新抗原能够有效激活免疫系统的应答。（Jiang et al., 2019）^[3]

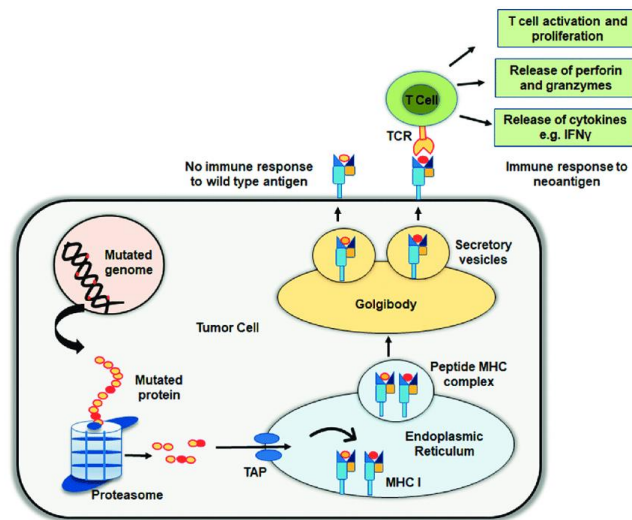


图 2 肿瘤细胞内肿瘤新抗原的生成与 T 细胞免疫应答机制示意图

3 肿瘤新抗原的鉴定与筛选过程

3.1 改进新抗原鉴定方法的必要性

由于具有肿瘤特异性和高亲和力识别的独特特征，新抗原成为免疫治疗的一个有吸引力的靶点（Ting Pu et al., 2024）^[4]。然而，它具有极强的个体特异性，通常不涉及众所周知的致癌基因（Chakraborty et al., 2024）^[5]。这意味着新抗原治疗的推广需要优化实现个性化的复杂生产管道（Duarte, 2020）^[6]。

新表位预测和鉴定基于下一代测序数据，这些数据需要通过一系列生物信息学工具进行处理，例如用于预测新表位与决定抗原呈递的人类白细胞抗原分子结合的工具。在建立 cDNA 文库的传统方法下，这往往耗时且成本高。另一个挑战是许多肿瘤类型（如神经母细胞瘤、胰腺癌和前列腺癌）的突变负荷较低，且新抗原的免疫原性需要满足至少两个标准：适当的 MHC 分子呈递和有效的 TCR 识别。为了高效寻找具有良好免疫活性的特异性新抗原，势必要研发能够高通量地进行全基因组鉴定的方法。通过这些方

法，可以更快速和准确地识别潜在的新抗原，从而为个性化癌症免疫治疗提供有力支持。

3.2 新抗原鉴定的现行方法

目前，新抗原的鉴定通常是利用肿瘤组织的组学测序数据，结合人工智能模型进行预测分析。例如，高通量测序技术通过计算机大规模测序平台，同时测定数百万到数十亿条 DNA 或 RNA 序列，以实现肿瘤细胞基因组和转录组的全面分析（Suwinski et al., 2019）^[7]。通过比较肿瘤组织和正常组织的基因组，识别其中的遗传差异，发现多种变异类型，从而识别潜在的肿瘤新抗原。其主要方法包括全外显子组测序（WES）和 RNA 测序（RNA-Seq）等。

WES 通过测序所有编码蛋白质的外显子区域，全面捕获基因组中的突变信息，有效发现肿瘤中的突变性新抗原。RNA-Seq 通过测定转录组表达水平及其可变剪接情况，直接反映肿瘤细胞的基因表达情况，发现可能的蛋白质新抗原。其中，全外显子测序方法效率高，覆盖面广，鉴定新抗原的假阴性率低，是目前检测大多数新抗原的主要技术（Hundal et al., 2016）。^[8]

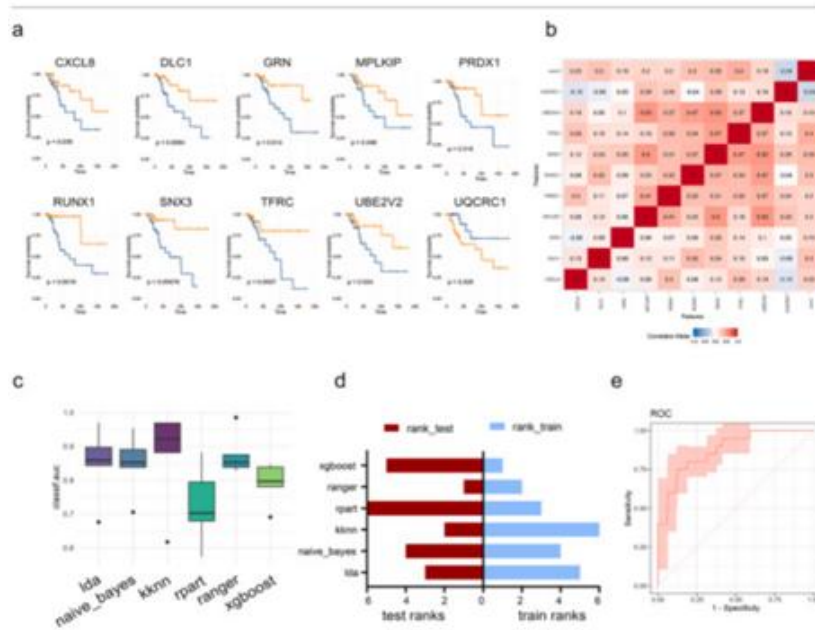


图 3 全外显子基因测序的一种基本原理及测序结果分析方法

高通量测序技术还可以与预测工具如 pVAC-Seq 或 neoantigen 预测工具结合，根据新抗原的氨基酸序列和 MHC 分子的结构特征，预测其与 MHC 分子的结合能力 (Guan et al., 2023)^[9]。通过这些工具的辅助，可以筛选出具有较高结合亲和力的新抗原，为个性化肿瘤疫苗的设计提供重要参考。

此外，基于人工智能的肿瘤新抗原全流程预测软件已经广泛应用。这类软件首先利

用生物信息学软件处理原始的二代测序数据，提取识别肿瘤特有的 DNA 突变，并通过相关注释软件得到其对应的氨基酸突变。然后，继续鉴定患者特有的 MHC 分子，提取所有包含突变氨基酸的部分短肽，并与 MHC 分子组合，再利用多肽-HLA 结合预测软件进行亲和力预测。最后，综合上述系列软件根据不同标准筛选的预测结果，得到潜在的肿瘤新抗原并作为结果输出。

3.3 新抗原的筛选过程

目前，用于新抗原筛选的经典流程包括几个关键步骤。首先，通过基因组测序技术鉴定肿瘤基因组中的体细胞突变，并确定这些突变的存在和频率。这一步有助于识别潜在的新抗原来源。其次，确定患者的人类白细胞抗原 (HLA) 类型，对于预测可以呈递

给免疫系统的新抗原至关重要。不同的 HLA 类型能够呈递不同的新抗原，因此准确的 HLA 分型是筛选新抗原的重要前提。接下来，使用计算模型预测候选新抗原与 HLA 分子的结合亲和力，并对这些候选新抗原进行过滤和优先化。高亲和力的新抗原更可能被免疫

系统识别和攻击，因此需要优先考虑。最后，使用基于 T 细胞的测定法对预测的新抗原进行功能验证，以确认其免疫原性和作为癌症免疫治疗靶标的潜力。这一步能够筛选出具有实际临床应用价值的新抗原。上述流程结

合了基因组测序、生物信息学分析和免疫学测定，能够有效筛选出高潜力的新抗原，为个性化癌症免疫治疗提供重要基础（Pu et al., 2024）^[10]。

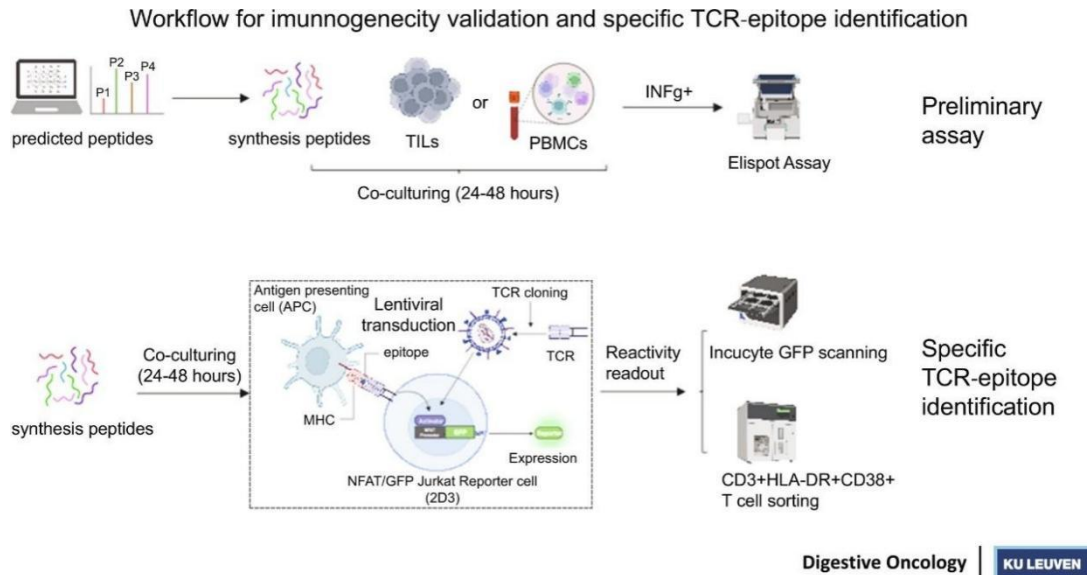


图 4 免疫原性验证和特异性 TCR 表位鉴定的工作流程示意图

3.4 基于新抗原的疗法

各种形式的基于新抗原的疫苗，如肽疫苗、核酸疫苗和树突细胞（DC）疫苗，正在针对不同类型肿瘤的患者进行临床试验评估。目前，肽和核酸疫苗主要靶向预测的源自体细胞突变的新抗原，包括单核苷酸变异（SNV）、移码插入/缺失（INDEL）和基因融合。DC 疫苗通过用合成肽或核酸脉冲来靶

向所选择的新抗原，并且通过引入全细胞裂解物（WCL）来靶向总体肿瘤特异性抗原（TSA）。此外，DC 疫苗还能够通过提升抗原呈递效率和诱导更强的免疫应答，提高整体疗效。这些疫苗策略结合了基因组测序、合成生物学和免疫学技术，旨在开发个性化、高效的癌症免疫治疗方案。

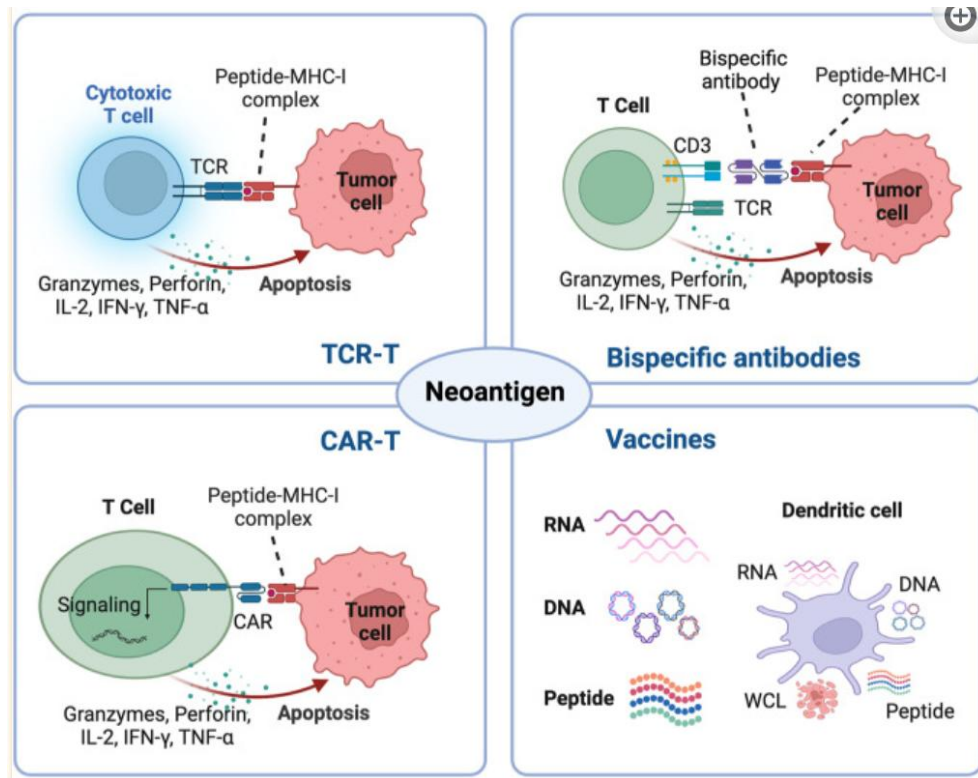


图 5 新抗原靶向免疫疗法的四种形式：

TCR-T 细胞疗法、CAR-T 细胞疗法、双特异性抗体和基于新抗原的疫苗

4 基于个体化肿瘤新抗原的疫苗设计与应用

4.1 新抗原发现到个性化疫苗设计简要步骤

目前，从发现特定的肿瘤新抗原到基于其的个性化疫苗设计，主要有以下步骤流程。首先，对特定患者的肿瘤样本进行全基因组测序，并筛选出与免疫原性特征相关的基因突变，用于个性化疫苗的设计。由于编码独特肿瘤抗原的RNA可以在人体转染到树突状细胞（DC）中以产生特定细胞表面抗原，这类RNA也可以在抗原呈递细胞（APC）中表达相关抗原蛋白肽，并通过MHC-I和MHC-II呈递特异性抗原。随后，通过抗原和T细胞受体的一系列相互作用，疫苗能够促进APC和免疫系统细胞之间的相互作用，从而激活一系列下游免疫反应，最终使得机体T细胞

免疫反应被激活，达到抗肿瘤的免疫治疗目的。

因此，基于以上流程及其中所涉及的关键物质，研究者经过筛选，目前主要将个性化疫苗中主要活性物质分为三种，即多肽（Peptide）、核酸（Nucleic Acid）（包括DNA和mRNA）以及树突状细胞（DC）。

这种流程结合了基因组测序、合成生物学和免疫学技术，为开发个性化、高效的癌症免疫治疗方案提供了基础。通过全基因组测序，能够全面捕获肿瘤中的突变信息，从而筛选出具有免疫原性的新抗原。RNA的转染则允许DC和APC表达这些新抗原，通过

MHC 分子呈递给 T 细胞，促进 T 细胞识别和攻击肿瘤细胞。多肽、核酸和 DC 的结合使用，能够多层次、多途径地刺激免疫系统，提高抗肿瘤的效果。

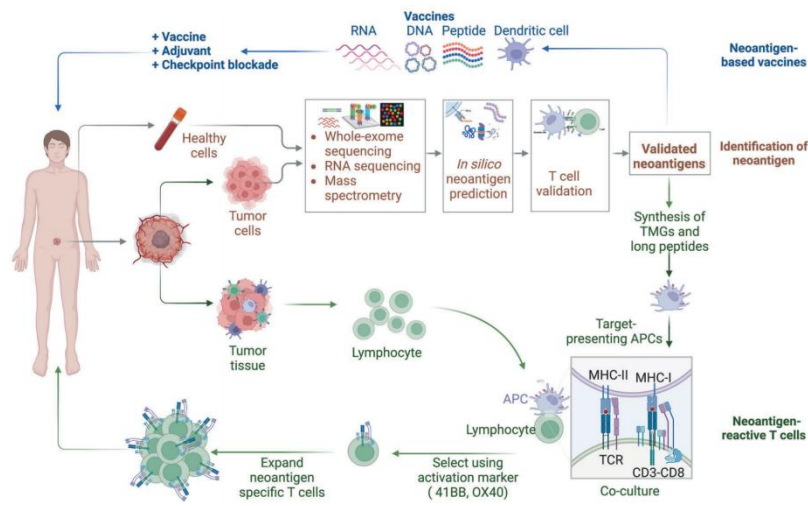


图 6 新抗原疫苗设计和验证的工作流程图示

展示了从肿瘤细胞基因组测序到 T 细胞免疫反应激活的全过程

4.2 主流疫苗平台概述

基于多肽、核酸以及树突状细胞为主要成分构建的新抗原疫苗，是一种有效的方法，能够刺激、增强和多样化抗肿瘤 T 细胞反应。这些疫苗一般具有较高的可行性和广泛的安全性。目前，已经有多种形式的新抗原疫苗进入了包括临床在内的多个试验阶段。根据前述种类标准，以下是三种主流疫苗平台及其优劣势的比较。

表 1 新抗原疫苗平台优劣势比较

疫苗种类	优势	劣势
肽疫苗	价格便宜，易于生产；特异性高，毒性低	仅限于 HLA 亚型；低/中度免疫原性
核酸疫苗	生产成本低；易于传递多种抗原；不限 HLA 患者类型；易于激活 细胞免疫和 体液免疫	对人类的免疫原性较差；RNA 疫苗需要特定的运输或储存条件
树突状细胞疫苗	高免疫原性；易于控制抗原呈递	昂贵且难以生产；易导致白细胞分离风险（血管损伤，电解质失衡）

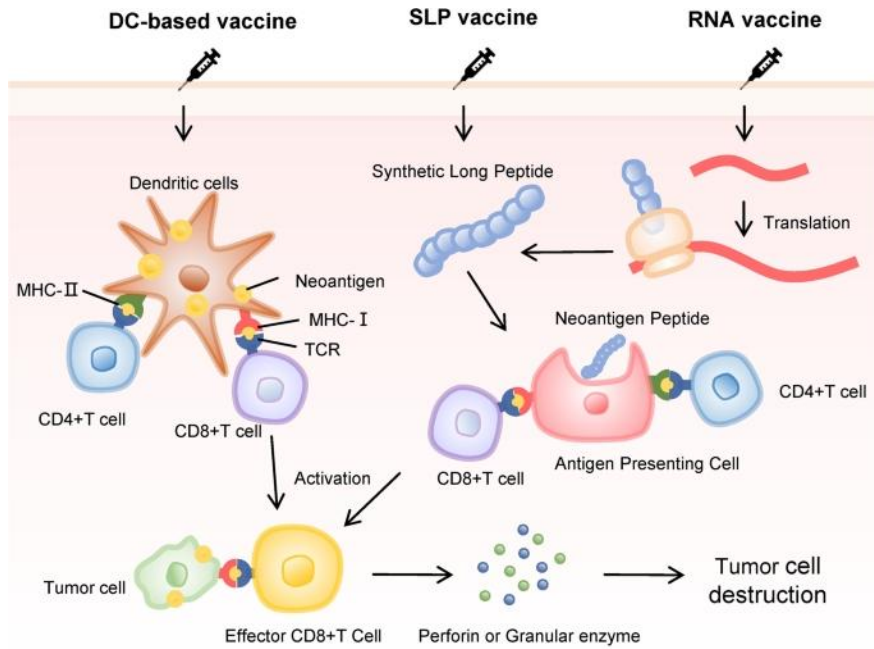


图 7 DC 疫苗、长肽疫苗和 RNA 疫苗的工作机制图示

展示了不同类型新抗原疫苗如何激活 CD4+和 CD8+ T 细胞，最终导致肿瘤细胞的破坏

4.3 肿瘤新抗原疫苗的临床化应用

4.3.1 临床应用案例

长期以来，由于其高度的肿瘤特异性，肿瘤新抗原被视为具有极大前景的肿瘤免疫治疗靶标，引起了基础和临床研究的广泛关注。目前，多项临床研究已经显示，基于肿瘤新抗原的个体化疫苗在多种类型肿瘤的治疗中均具有显著疗效。以下是一些具体治疗方法及其对应的肿瘤类型。

基于 mRNA 疫苗的肿瘤免疫治疗在非小细胞肺癌（NSCLC）中的临床研究已经取得了显著成果。一项由 Moffitt 癌症中心领导的 I 期 B 研究评估了 mRNA 疫苗与免疫检查点抑制剂（ICBs）联合使用在晚期 NSCLC 患者中的效果。研究显示，这种组合治疗显著改善了患者的预后和生存预期，相较于传统疗法具有更好的疗效（Moffitt Cancer

Center, 2024）。^[11]另一项研究由纽约大学医学中心和 Ludwig 癌症研究所进行，探索了 mRNA 疫苗 BI 1361849（CV9202）与免疫检查点抑制剂 durvalumab（抗 PD-L1 抗体）和 tremelimumab（抗 CTLA-4 抗体）联合使用的效果。该研究采用 I/II 期、开放标签设计，评估了这种组合治疗的安全性和有效性。研究结果显示，这种联合治疗能够显著激发特异性 T 细胞的免疫反应，诱导肿瘤消退，并降低复发率（Sabari et al., 2019）。^[12]这些研究结果表明，mRNA 疫苗在与免疫检查点抑制剂联合使用时，能够显著增强抗肿瘤免疫反应，为非小细胞肺癌等多种肿瘤的治疗提供了新的希望。通过进一步优化这些组合疗法，可以提高其临床应用的效果和安全

性。

表 2 新抗原疫苗种类及其主要适用癌症类型

疫苗种类	单独或联合 治疗方法	主要适用癌症类型
树突状细胞疫苗	树突状细胞疫苗	乳腺癌、结肠直肠癌、弥漫性内在脑桥胶质瘤、胶质母细胞瘤、胃癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌、食管鳞状细胞癌、食道癌、人乳头状瘤、黑色素瘤、胃肠道癌、卵巢癌、胰腺癌
	树突状细胞疫苗+ ACTs	黑色素瘤，膀胱癌，结肠直肠癌
	树突状细胞疫苗+化学药物	晚期胆道恶性肿瘤、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征、非霍奇金淋巴瘤、多形性胶质母细胞瘤
	树突状细胞疫苗+ICBs	肝细胞癌、结肠直肠癌、肝癌转移
	树突状细胞疫苗+化学药物+ICBs	淋巴细胞白血病
	树突状疫苗+TILs	输卵管癌，卵巢癌，原发性腹膜癌
	DNA 疫苗	胶质母细胞瘤、黑色素瘤、胰腺癌、儿童复发性脑瘤、林氏综合征、非小细胞肺癌
	DNA 疫苗+ICBs	人乳头状瘤病毒阳性的口咽癌、小细胞肺癌、前列腺癌、肾细胞癌、三阴性乳腺癌、实体瘤、肝细胞癌
mRNA 疫苗	mRNA 疫苗	黑色素瘤、结肠癌、胃肠道癌、泌尿生殖系统癌、肝细胞癌、食道癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌
	mRNA 疫苗+ICBs	黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、三阴性乳腺癌、肾癌、头颈部癌、胰腺癌、实体瘤
	mRNA 疫苗+ ICBs +化	胰腺癌

学药物

肽疫苗	肽疫苗	黑色素瘤、非小细胞肺癌、胰腺癌、儿童脑瘤、结肠直肠癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、肝癌、弥漫性内在桥脑胶质瘤、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、急性淋巴母细胞白血病、食管癌、林氏综合征、膀胱尿路上皮癌
-----	-----	---

4.3.2 有效性与安全性的

目前，多个临床试验已研究了基于个体化新抗原的树突状细胞（DC）疫苗在治疗各种实体肿瘤中的有效性和安全性，涉及的肿瘤类型包括黑色素瘤、膀胱癌、结肠直肠癌、食管癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、肝癌、肺癌和胃癌等。同时，核酸肿瘤疫苗在以往的研究中显示出良好的预期效果，不仅能够延长患者的生命周期，还具有显著的安全性和免疫激活功能（Li et al., 2020）。^[13]

这类疫苗由于专门激活机体对肿瘤特异性T细胞的攻击，而不影响正常细胞，显示出较好的减少致死率和致残率的特征。此外，在靶向新抗原的疗法中，极少见到针对野生型非突变肽的脱靶免疫反应，这表明突变肽与野生肽之间不存在交叉反应等相互作用。因此，基于肿瘤新抗原的免疫疗法不仅有效，还被证明是安全的，故其应当成为肿瘤临床治疗中可靠的重要应用方法。（Sabari et al., 2019）^[14]

特别是在中枢神经系统肿瘤的治疗中，

5 总结

5.1 挑战与方法

由于算法限制，许多预测的新抗原无法引发强有力的免疫应答，降低了疫苗的有效性。肿瘤异质性、克隆进化以及亚克隆突变可能未能被及时检测，从而导致免疫逃逸或治疗耐药的发生。存在免疫抑制的肿瘤微环境（TME）也可能成为个性化疫苗诱发有效抗肿瘤免疫应答的障碍。使用传统方法预测和鉴定肿瘤新抗原存在筛选通量低、操作冗杂的问题（Hundal et al., 2016）。^[15]

此外，在体细胞拷贝数以及健康细胞污

染方面存在差异，测序数据表示所有采样细胞的平均值，从而压缩了实际计算变异检测的信噪比，并减少了突变变异的预期读数，这使得检测和区分突变与噪声变得具有挑战性（Pu et al., 2024）。^[15]

为解决上述短板，研究者正努力研究大数据技术、机器学习和多组学数据整合等方法，以提高个性化肿瘤疫苗的疗效，促进其在精准医疗领域更好地运用与推广。由于涉及人类基因基于整体的大量性和基于个体

的差异性，传统筛选方法无法有效处理高复杂度的数据，因此，个性化肿瘤疫苗的开发需要密切依靠人工智能技术辅助，通过持续的深度学习和算法优化¹应用以深入研究。目前，包括随机森林（RF）、支持向量机（SVM）、卷积神经网络（CNN）以及自编码器（AE）等深度学习算法模型在从已知多组学数据中识别不同患者体内的肿瘤特异性抗原(TSA)方面发挥了关键作用。在一些研究中，卷积神经网络等模型已经被应用于分析黑色素瘤患者的基因组、转录组和蛋白质组数据，进而智能筛选识别出与黑色素瘤高度相关的新型抗原，供研究者选择高嵌合度的靶标研发相应疫苗（Mortezapour Shiri et al., 2023）^[16]。

5.2 个体化肿瘤疫苗的联合疗法

个体化肿瘤疫苗可以与过继性细胞治疗或免疫检查点阻断剂（ICBs）联合使用。最近的研究表明，1型常规DC（cDC1s）在交叉启动肿瘤特异性CD8 T细胞和确定癌症免疫疗法（包括免疫检查点阻断（ICB））的抗肿瘤疗效方面发挥着关键作用。结合新抗原癌症疫苗的有希望的临床结果，非常需要将基于DC的疫苗作为单一疗法或与其他免疫疗法联合进一步开发和完善（Blass & Ott, 2021）。^[17]

过继性细胞治疗（ACT）定义为从患者体内分离特定新抗原反应的T细胞，经体外扩增后再输回患者体内，以加强对肿瘤的攻

击力。此方法已在多种原位肿瘤及转移性黑色素瘤患者中显示出显著的治疗效果。常用的细胞类型包括肿瘤浸润型淋巴细胞（TIL）、T细胞受体工程化T细胞（TCR-T）和嵌合抗原受体工程化T细胞（CAR-T）。例如，CAR-T疗法首先需要收集患者的外周血并提取T淋巴细胞，然后在体外进行刺激扩增，并通过病毒载体转入特定的CAR基因，构建成靶向特异性的CAR-T（如靶向ROR1的ROR1 CAR-T），最后将质检合格的CAR-T在体外扩增至合适数量后回输给患者，在患者体内行使其被设定的肿瘤杀伤作用（米泽威，杨会江，徐婕，2023）。^[18]

6 总结与展望

个体化肿瘤疫苗在肿瘤免疫治疗中展现出巨大的潜力，能够通过激活特异性T细胞反应来有效对抗多种癌症。现有的研究表明，结合过继性细胞治疗和免疫检查点阻断剂（ICBs），个体化肿瘤疫苗在临床应用中表现出显著的疗效和安全性。这些成果离不开基因测序和生物信息学技术的快速发展，这些技术不仅加速了新抗原的识别和疫苗的设计，还显著降低了研发成本。

尽管个体化肿瘤疫苗的研究取得了显著进展，但仍面临诸多挑战，如新抗原的预测精度、肿瘤异质性及免疫逃逸等问题。未来的研究应继续关注大数据技术、机器学习和多组学数据的整合应用，以进一步提高个性化肿瘤疫苗的疗效。通过优化算法和模型，

可以更准确地预测新抗原的免疫原性，并与其他免疫疗法如过继性细胞治疗和免疫检查点阻断剂结合，提升整体治疗效果。随着技术的不断进步，个体化肿瘤疫苗有望在精准医疗中发挥更重要的作用，为患者提供更有效的治疗选择。

Reference

- [1] Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Apr;18(4):215-229. doi: 10.1038/s41571-020-00460-2. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33473220; PMCID: PMC7816749.
- [2] Askr H., Elgeldawi E., Aboul Ella H., et al. Deep learning in drug discovery: an integrative review and future challenges. *Artif Intell Rev* 56, 5975–6037 (2023).
- [3] Jiang T, Shi T, Zhang H, Hu J, Song Y, Wei J, Ren S, Zhou C. Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications. *J Hematol Oncol*. 2019 Sep 6;12(1):93. doi: 10.1186/s13045-019-0787-5. PMID: 31492199; PMCID: PMC6731555.
- [4] Ting Pu, Allyson Peddle, Jingjing Zhu, Sabine Tejpar, Sara Verbandt. Neoantigen identification: Technological advances and challenges. In: Abhishek Garg, Lorenzo Galluzzi, eds. *Methods in Cell Biology*. Vol. 183. Academic Press, 2024: 265-302. doi: 10.1016/bs.mcb.2023.06.005.
- [5] Chakraborty, C., Majumder, A., Bhattacharya, M., Chatterjee, S., Lee, S-S. The landscape of neoantigens and its clinical applications: From immunobiology to cancer vaccines. *Current Research in Biotechnology*. Vol. 7, 2024: 100177. doi: 10.1016/j.crbiot.2024.100177.
- [6] Duarte, J. H. (2020). Individualized neoantigen vaccines. *Nature Medicine*, (Nature Milestones): S25.
- [7] Suwinski P, Ong C.K., Ling M.H.T., et al. Advancing personalized medicine through the application of whole exome sequencing and big data analytics. *Front Genet*, 2019, 10: 49.
- [8] Hundal, J., et al. pVAC-Seq: A genome-guided in silico approach to identifying tumor neoantigens. *Genome Medicine*, 8, 1-11 (2016).
- [9] Guan, H., et al. Tumor neoantigens: Novel strategies for application of cancer immunotherapy. *Oncology Research*, 31(4), 437 (2023).
- [10] Ting Pu, Allyson Peddle, Jingjing Zhu, Sabine Tejpar, Sara Verbandt. Neoantigen identification: Technological advances and challenges. In: Abhishek Garg, Lorenzo Galluzzi, eds. *Methods in Cell Biology*. Vol. 183. Academic Press, 2024: 265-302. doi: 10.1016/bs.mcb.2023.06.005.
- [11] Moffitt Cancer Center. Study Explores mRNA Vaccine Combo Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Moffitt.org*. 2024.
- [12] Sabari, J., Aufiero Ramirez, K., Schwarzenberger, P., Ricciardi, T., Macri, M., Ryan, A., Venhaus, R. (2019). Phase 1/2 study of mRNA vaccine therapy + durvalumab (durva) ± tremelimumab (treme) in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Immunol Res*. 7 (2_Supplement): B209.
- [13] Li, L., Goedegebuure, S.P., Gillanders, W.E. "DNA vaccines: current status and future directions." *Vaccine*, 2020.
- [14] Sabari, J., Aufiero Ramirez, K., Schwarzenberger, P., et al. "Phase 1/2 study of mRNA vaccine therapy + durvalumab (durva) ± tremelimumab (treme) in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)." *Cancer Immunology Research*, 2019.
- [15] Hundal, J., et al. "pVAC-Seq: A genome-guided in silico approach to identifying tumor neoantigens." *Genome Medicine*, 8 (2016): 1-11.

-
- ^[16] Morteza pour Shiri, F., Perumal, T., Mustapha, N., Mohamed, R. "A Comprehensive Overview and Comparative Analysis on Deep Learning Models: CNN, RNN, LSTM, GRU." arXiv, 2023.
- ^[17] Blass, E., Ott, P.A. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Clin Oncol* 18, 215–229 (2021).
- ^[18] 米泽威, 杨会江, 徐婕. ROR1 CAR-T 疗法在肿瘤免疫治疗中的研究进展. *医学研究杂志*, 52(8), 9-13 (2023). DOI:10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.003.