



## 治疗癌症获新进展

# mRNA疫苗 真的有戏了?

在不久的将来，人类或许会使用疫苗来治疗癌症这一古老而棘手的疾病。2023年2月22日，莫德纳与默沙东宣布，其肿瘤新抗原mRNA疫苗mRNA-4157，与PD-1抗体联合辅助治疗高危黑色素瘤，获美国食品药品监督管理局(FDA)的突破性疗法认证，这是全球首个获此认证的mRNA肿瘤疫苗。

今年1月，英国政府宣布与德国公司BioNTech合作，一同测试用于治疗癌症和其他疾病的mRNA疫苗技术。这一项目的目标，是2030年前，在超过一万名英国患者中开展个性化的mRNA疗法试验，该项目最早将会于今年秋季开始。莫德纳和BioNTech，恰好是新冠疫情中因mRNA新冠疫苗而名声大噪的两家生物科技公司。

目前，全球有几十项临床试验与mRNA肿瘤疫苗有关。除了涉及黑色素瘤外，还包括胰腺癌、结直肠癌等，一些试验与其他肿瘤免疫类药物联合使用，而目前还没有一款获FDA正式批准。

“肿瘤疫苗终于取得进步。”包括彭博社在内的媒体写道。浙江大学医学院研究员孔娜在接受记者采访时表示，“这是癌症免疫治疗领域一个里程碑式的进步。”莫德纳的突破意味着可以加速这类疗法的临床研究和监管审批，也更加验证了mRNA肿瘤疫苗作为个性化癌症治疗工具的潜力。

多位受访对象指出，当更多资金进入之后，肿瘤疫苗有望成为继PD-1后，肿瘤治疗领域的又一明星赛道。不过，真正走向使用前，这种医学技术还有很多科学与产业方面的挑战。

### 做癌症疫苗，才是莫德纳的“老本行”

20世纪70年代，匈牙利科学家卡塔林·卡里科率先开展了早期mRNA研究，从那时到2020年12月14日美国首次批准使用mRNA疫苗，已过去40多年。

过去30多年以来，癌症疾病领域的研究人员一直在开发被称为个性化疫苗的治疗方法。实际上，利用mRNA的魔力对付癌症，是一项持续已久的低调、坎坷的征程。新冠疫苗之前，包括莫德纳在内的多家公司主要的研发重心都是基于mRNA平台的癌症疫苗。

其核心原理非常简单：世界上最强大的药厂可能就在我们的体内。mRNA(信使核糖核酸)本质上是一种代码，类似于计算机的0和1，它告诉细胞要制造哪些蛋白质。有了经过设计的mRNA，从理论上讲，就能控制这一过程并创造出任何想要的蛋白质——比如免疫接种的抗体、逆转罕见疾病的酶，或修复受损心脏组织的生长因子。

孔娜告诉记者，从上世纪90年代开始，科学家们开始尝试将mRNA技术用于疾病治疗，其重要的尝试有两大方向：mRNA免疫疗法和蛋白替代疗法。前者包括预防性疫苗和治疗性疫苗，后者通过机体编码正常的目标蛋白恢复机体本身缺失或突变的某种蛋白功能。

相比之下，目前为止，mRNA疫苗的研发进展更快。孔娜解释，这主要是由于蛋白替代疗法需要的剂量比疫苗高了几个量级，这对于工业合成、成本控制都是很大挑战。这种大剂量之下，会给人体带来怎样的副作用也需要更进一步的研究；蛋白替代疗法需要静脉注射，对于递送系统的要求要远高于mRNA疫苗类产品。

2008年，从事免疫治疗研究的乌格·沙欣夫妇看到了mRNA巨大的潜力，在德国成立了一家新公司BioNTech，是英文“生物制药新技术”的缩写。2010年，麻省理工学院生物医学工程教授罗伯特·兰格、剑桥风险投资公司Flagship创始人努巴·阿费扬等人成立了莫德纳公司，这是一个结合了Modified(修饰)与RNA的新词。

转向新冠疫苗前，莫德纳已在癌症和传染病疫苗方面开展了十多年的研究。在人们的概念中，疫苗一般是用于传染病预防：通过生产和接种病原体的特征蛋白或处理过的病原体，让免疫系统提前认识和记忆它们，以达到预防效果。人们感到困惑的是，为何会将疫苗应用于治疗？又为何是肿瘤？

有一些癌症，由致癌病毒所引起，比如人类乳头状瘤病毒

(HPV)引起的宫颈癌，这种癌症已有了预防性疫苗。但更多肿瘤并不是由于外来病原体，包括病毒或者细菌所致。

在莫德纳的这项最新研究中，科学家编码了包含最多34种新抗原的合成mRNA分子，这些新抗原根据每位患者肿瘤独特的DNA序列突变特征，通过生物信息学算法所设计而成。当疫苗注射入体内，mRNA分子所携带的新抗原序列会被翻译成蛋白质，并通过体内抗原呈递，吸引T细胞攻击癌细胞从而发挥作用。

莫德纳此次公布的是一项II期临床试验的结果。试验共157位患者入组，与PD-1药物帕博利珠单抗(简称“K”药)单药治疗相比，癌症疫苗与K药联合使用后，在进行肿瘤完全切除后的III、IV期黑色素瘤患者中，组合疗法可降低患者复发或死亡风险达44%。安全性方面，与治疗相关的严重不良事件在接受联合治疗的患者中发生了14.4%，在单独接受K药治疗的患者中发生了10%。

mRNA-4157II期结果于2022年12月公告之后，美国国立卫生研究院前院长弗朗西斯·柯林斯接受《华盛顿邮报》采访时表示：“利用mRNA技术开发癌症疫苗，可能是此次疫情后的重大医学进步之一。”他说，癌症疫苗有很多潜力，但它们并没有真正发挥作用。现在有了mRNA，可以更快做到这一点。

不过，据美国行业媒体报道，从获得肿瘤样本到对病患进行治疗，该个性化疫苗仍需花费约45天的时间制作，两家公司仍继续尝试缩短此过程。

### “肿瘤免疫治疗新时代”

肿瘤新抗原疫苗在8~10年前已经有过一波热潮，但是之前的研发基本都失败了，而且全球范围内，还有几家公司破产，全球健康药物研发中心主任、清华大学药学院首任院长丁胜在接受记者采访时指出，这种技术路线没有大家想象的那么简单。

同创伟业投资副总裁、生物医药领域投资人庞宇轩告诉记者，国内对于肿瘤新抗原疫苗的关注经历过两个主要的高潮，分别是2014年和2017年。在两个时间点，美国Neon、德国BioNTech等公司的早期积极数据在高水平期刊发表，引起了国内资本市场对肿瘤新抗原的关注，特别是在2017~2018年左右，海外公司有了更多临床数据，促使国内诞生了一批致力于研发肿瘤疫苗的公司。

2017年7月，《自然》杂志接连发表了两篇论文。在美国和德国，两个研究小组报道了相似的医学进展：来自美国哈佛大学丹

娜法伯癌症研究所和BioNTech的团队，均报告了他们在小规模临床试验中看到的肿瘤疫苗令人惊喜的效果。

美国研究团队在6名黑色素瘤患者身上试验了个性化肿瘤疫苗。根据每位病人的突变基因，他们制作了含有20个蛋白片段的疫苗，在随访的2年期间，4名病人未出现复发。由BioNTech创始人乌格·沙欣带领的团队的研究纳入13名黑色素瘤患者，使用的疫苗包含了编码每个病人体内10个突变蛋白的RNA；其中8名患者在注射疫苗时无可见肿瘤，一年后仍然保持无肿瘤状态。

肿瘤疫苗领域的生物科技公司中生康元创始人程旭东对记者分析说，这一领域直到近几年才取得一些质的突破和飞跃，首先得益于基础研究的进步。现代免疫学、肿瘤基因组学等科学的发展，使得肿瘤抗原的选择从盲目、定性进入到精准、定量，这也带来了肿瘤新抗原的发现；另一方面，工业界对于mRNA的合成、递送等技术的提升，下一代测序和生物信息学工具的支持等，支持了肿瘤新抗原疫苗的突飞猛进。

PD-1/PD-L1、CAR-T等药物的研发，将肿瘤治疗带入免疫治疗时代，也加深了领域的学者们对肿瘤免疫学的认知。

此次mRNA-4157选择连用的是肿瘤免疫治疗中的PD-1药物“K药”，这款广谱抗癌药，如今已被批准至少用于16种不同的肿瘤治疗中。多位科学家指出，二者结合能够更好让免疫系统对肿瘤响应，进一步放大肿瘤免疫治疗的效果，解决抗PD类药物的耐药性等问题。

莫德纳与默沙东计划今年启动三期临床，并快速将这个组合疗法扩展至其他瘤种，包括非小细胞肺癌。莫德纳首席执行官斯蒂芬·班塞尔在去年年底接受媒体采访时表示，将会探索该肿瘤疫苗在其他瘤种中的效果，他相信，“在K药起效的癌症中，这种疗法都应该是有效的。”

除了mRNA技术，治疗性的肿瘤疫苗版图里，还有其他路径，包括多肽疫苗、DC疫苗等，它们的底层原理是相似的。肿瘤疗法中，癌症的传统化疗、放疗，靶向药疗法、免疫疗法等，都不是完全互相取代的关系，当前已有很多更有效的组合疗法，最后人类很可能用多种组合的方式来战胜癌症，丁胜表示。

### 资本和信心涌入之后

不过，多位受访学者指出，也要客观看待这次临床试验进展，从科学上来说，这些数据本身并没有特别令人惊艳。一方面，黑色素瘤本身就是免疫疗法中更有可能

响应的癌种，与其他肿瘤不一样，黑色素瘤是出了名的高突变性癌种，业内也将其称为“热肿瘤”，因此PD-1这样的免疫抑制剂药物对治疗黑色素瘤效果也比较好。

2017年，当肿瘤疫苗接连报道了积极数据时，《自然》杂志写道，个性化肿瘤疫苗仍面临不少挑战。如果针对多个肿瘤基因突变，疫苗将能更好发挥作用，因为研究人员在设计疫苗时选择较多，但其他一些肿瘤细胞的基因突变相对比较少，设计疫苗就会比较困难。

过去mRNA肿瘤疫苗的研发，对于治疗免疫抑制严重的肿瘤类型，比如说胰腺癌、胶质母细胞瘤等很少触及，面对这些“更难啃的骨头”，mRNA技术有效性如何，还需要看临床试验的结果。

2018年，回国两年后，程旭东创办了中生康元生物科技公司。在他看来，在具体的临床试验数据之外，莫德纳公司肿瘤个性化疫苗的最新进展，对于领域的发展有着比较深远的意义。

程旭东分析说，新冠疫苗在新冠大流行中的成功，让莫德纳有了足够财力去重新支撑其研发管线的进展——该公司2022年的营收已经接近200亿美元，行业领头羊的进展会带动这个领域不断向前发展；此外，经历了新冠疫情的验证后，mRNA技术平台不仅得到更多关注和资本涌入，而且，市场大规模的新冠疫苗使用也带动了整个产业的成熟，这也会推动肿瘤疫苗的进步。

程旭东相信，“肿瘤疫苗很有可能会继PD-1之后，成为肿瘤治疗领域又一个明星赛道。”近来，中生康元的抗肿瘤DC疫苗刚获批进入新药临床试验阶段；国内比较知名的mRNA技术平台公司斯微生物也宣布，其mRNA肿瘤疫苗治疗肝癌术后患者的临床研究在复旦大学附属中山医院启动。在学术刊物上，相关的临床试验结果也在不断地发布。

丁胜指出，在莫德纳等公司的临床研究传来好消息后，一定会刺激一些曾经放弃的、正在观望的资本和公司加入进来，甚至会带来一定的研发泡沫。

另一个巨大挑战是，在K药的基础上进行个性化治疗的成本可能非常高，K药本身定价约为每年18.5万美元。尽管莫德纳等公司尚未披露有关其肿瘤疫苗的价格。不过，有科学家在2020年指出，为每个人制作这类疫苗，可能需要花费10万美元。

“mRNA技术是很大的平台性技术，可以针对不同适应症开发各种疗法，但同时mRNA也只是各种药物形式的一种，它会不会比其他技术平台有更好临床疗效，还需要后续临床试验来进行严谨论证。”生物医药领域投资人庞宇轩表示。据《中国新闻周刊》