



mRNA肿瘤药物的研究进展与临床应用*

陈杰¹, 唐雪², 刘胜斌³, 郭霞², 赵长春^{1,3,Δ}, 宋相容^{1,3,Δ}

1. 成都威斯津生物医药科技有限公司(成都 610218); 2. 四川大学华西第二医院 儿童血液肿瘤科(成都 610041);

3. 四川大学华西医院 生物治疗国家重点实验室(成都 610041)

【摘要】 mRNA肿瘤药物在肿瘤免疫治疗领域展现出巨大潜力,通过不同机制发挥抗肿瘤作用。当前全球有近百项制药企业/申办方发起的注册临床试验开展,并展现出令人惊喜的疗效。我国近两年已开展多项注册临床试验,发展迅猛。尽管当前mRNA肿瘤药物仍面临一些挑战,但mRNA技术本身优势明显,推动了免疫治疗、基因治疗和细胞治疗三者的融合发展,随着技术的持续创新和不断优化,有望满足肿瘤防治对于“mRNA疗法”的迫切需求。本篇综述主要阐述了预防性mRNA肿瘤疫苗和治疗性mRNA肿瘤疫苗的不同作用机制、基础研究进展、临床进展、挑战和展望,有助于了解mRNA技术在肿瘤药物应用的研究进展,也可以为未来mRNA技术在肿瘤领域的研究和产品开发提供思路。

【关键词】 mRNA 肿瘤药物 临床试验 综述

Clinical Progress and Prospects of mRNA Tumor Drugs

CHEN Jie¹, TANG Xue², LIU Shengbin³, GUO Xia², ZHAO Changchun^{1,3,Δ}, SONG Xiangrong^{1,3,Δ}.

1. Chengdu WestGene Biopharma Co., Ltd., Chengdu 610218, China; 2. Department of Pediatric Hematology Oncology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, ZHAO Changchun, E-mail: 1302618088@qq.com; SONG Xiangrong, E-mail: songxr@scu.edu.cn

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2023YFC3403200).

【Abstract】 mRNA-targeted tumor drugs, featuring various types and distinct antitumor mechanisms of action, have demonstrated significant potential in tumor immunotherapy. Currently, nearly one hundred registered clinical trials initiated by pharmaceutical companies or sponsors are being conducted worldwide, and these trials have shown impressive efficacy. In China, multiple registered clinical trials have been conducted in the past two years, reflecting rapid development. Although mRNA tumor drugs still face certain challenges, the advantages of mRNA technology are clear, promoting the integrated development of immunotherapy, gene therapy, and cell therapy. With ongoing technological innovation and optimization, the demand for “mRNA therapy” for tumor prevention and treatment is expected to be met. This review discusses the distinct mechanisms of action, progress in basic research, clinical advancements, challenges, and future perspectives of both prophylactic and therapeutic mRNA cancer vaccines. It aims to enhance understanding of research progress in mRNA technology for oncological drug applications and to provide insights for future research and product development of mRNA-based interventions in oncology.

【Key words】 mRNA Tumor drugs Clinical trial Review

信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)是一类携带遗传信息的单链核糖核酸,指导细胞合成蛋白质^[1]。利用有针对性编码的mRNA在细胞内翻译目标蛋白质,用于疾病的预防、治疗的一种新型生物制品被定义为mRNA药物^[2]。而mRNA肿瘤药物则是用于预防、治疗肿瘤的mRNA药物。

早在上世纪60年代, mRNA就被悉尼·布伦纳

(SYDNEY BRENNER)等科学家发现(1961年在Nature发表)。但mRNA成为药物存在许多技术难题,如mRNA不稳定性及高免疫原性,缺乏有效的递送系统等。2005年,匈牙利生物学家卡塔林·卡里科(KATALIN KARIKÓ)和美国免疫学家德鲁·魏斯曼(DREW WEISSMAN)发现通过化学修饰可降低mRNA分子的免疫原性,并增强了翻译效率^[3],奠基了mRNA药物安全性和有效性,并因此荣获2023年诺贝尔生理学或医学奖。2020年,全球第一款mRNA药物(新冠病毒mRNA疫苗)上市,采用的脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)递送系统,可有效地将mRNA分子包裹并送入细胞^[4],成为最具临床潜力的递送

* 国家重点研发计划(No. 2023YFC3403200)资助

Δ 通信作者, 赵长春, E-mail: 1302618088@qq.com; 宋相容, E-mail: songxr@scu.edu.cn

出版日期: 2026-01-20

系统。mRNA 药物研发技术在新冠疫情期间凸显出巨大潜力^[5], 荣登2021年《麻省理工科技评论》全球“十大突破性技术”榜首。

mRNA 的成药关键核心技术的突破, 使得 mRNA 药物进入快速发展阶段。mRNA 作为遗传信息传递的中间载体, 理论上能够编码任何由 DNA (deoxyribonucleic acid) 定义的蛋白质序列, 实现不同目的蛋白的体内表达, 可用于多种疾病领域, 如预防性疫苗、肿瘤免疫治疗、蛋白质替代疗法、基因编辑、罕见病等。在肿瘤治疗领域, 相较于常规抗肿瘤药物, mRNA 无需进入细胞核, 在细胞质内即可翻译, 起效快速; 没有整合至宿主基因组的危险, 且会在体内自动降解, 安全性好。mRNA 疫苗与传统的蛋白/多肽肿瘤药物比较: 不存在抗原构象改变、降解等问题, 且具有长效表达、持久递呈抗原的优势; 同时还能够模拟病毒的天然感染过程来激活免疫系统, 激发更强大的免疫反应; 此外, mRNA 疫苗生产简单、合成快速, 不同的 mRNA 疫苗可以使用同一生产步骤和设施来制备, 节约生产成本。mRNA 疫苗的开发和生产周期极短, 最快仅需一周时间, 被认为是一种临床应用前景较好的肿瘤药物^[6]。凭借 mRNA 技术的诸多优势, “mRNA 疗法”这一概念已经形成, 为预防和治疗多种难治性肿瘤提供了无限的可能性^[7]。本文就 mRNA 肿瘤药物的研究进展与临床应用进行综述。

1 mRNA 肿瘤药物的应用背景和意义

根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)最新报告, 2022 年全球新增近 2000 万例癌症病例, 死亡病例为 970 万例; 中国国家癌症中心最新报告显示, 2022 年中国新增 482.47 万例癌症病例, 死亡病例为 257.42 万例。基于人口统计学的预测, 到 2050 年, 癌症新发病例数将达到 3 500 万例, 因而肿瘤的防治药物需求巨大。尽管目前肿瘤治疗策略众多, 但仍未取得令人满意的疗效, 肿瘤疾病仍是人类死亡的主要原因之一^[8], 因此迫切需要更有效的新型治疗用于临床, 改善肿瘤患者预后。

在众多新兴策略中, 基于 mRNA 的疗法凭借其独特的技术原理与平台优势, 已成为肿瘤免疫治疗领域极具潜力的新范式。与传统药物及疫苗相比, mRNA 平台在肿瘤治疗中展现出多重颠覆性优势:

卓越的安全性特征: mRNA 在细胞质内完成瞬时翻译, 不进入细胞核, 从根本上杜绝了插入性突变的风险; 其本身可被细胞内天然机制快速降解, 无体内蓄积顾虑, 为重复给药提供了安全基础。该安全性特征已在多项临

床前及临床研究中得到验证^[9]。

精准的免疫原性模拟: mRNA 能指导细胞合成抗原蛋白, 可激发高效且平衡的体液与细胞免疫应答, 这对于识别和清除肿瘤细胞至关重要。研究表明, 此种方式产生的抗原能够有效诱导主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I 和 MHC-II 类分子递呈, 激活 T 细胞免疫^[10]。

强大的平台通用性与灵活性: mRNA 平台可快速编码几乎任意序列的肿瘤抗原(包括新抗原), 并能便捷地组合成含多种抗原的肿瘤药物, 极大地简化了个性化癌症疫苗的开发流程, 显著缩短了研发周期。这一平台优势已在个性化新抗原疫苗的临床试验中得到充分体现^[11-12]。

高效且可规模化的生产流程: 生产速度快, 易于质量控制, 更能实现快速、低成本的规模化放大生产。这种高效的生产模式在 COVID-19 大流行期间得到了全球范围的实证^[13]。mRNA 技术的成熟, 特别是通过核苷酸修饰与先进递送系统(如 LNP)的成功应用, 有效解决了其固有的稳定性、免疫原性及胞内递送效率等核心挑战^[14]。目前, mRNA 肿瘤治疗策略已从概念走向临床, 多项疗法在肿瘤的临床试验中展现出鼓舞人心的疗效, 并且常与免疫检查点抑制剂等联合使用, 以协同增强抗肿瘤免疫效果^[15-16]。mRNA 肿瘤药物有望为肿瘤患者提供更安全、更有效、更个性化、更灵活的治疗选择^[17], 甚至可以预防病毒相关肿瘤的发生和复发, 在肿瘤领域的应用前景广阔, 意义重大。

2 mRNA 肿瘤药物的类型及作用机制

mRNA 肿瘤药物包括预防性 mRNA 肿瘤疫苗, 治疗性 mRNA 肿瘤疫苗及 mRNA 编码蛋白质肿瘤药物。mRNA 肿瘤疫苗, 是以“抗原”为核心, 诱发特异性免疫应答, 属于人工主动免疫。而 mRNA 编码蛋白质肿瘤药物, 本质上是治疗药物, 属于人工被动免疫, 没有免疫记忆, 通过编码的 mRNA 表达功能性蛋白直接干预和治疗肿瘤^[18]。

2.1 预防性 mRNA 肿瘤疫苗

肿瘤的发生约有 17% 与病原体感染相关^[19], 因而可以针对感染病原体设计预防性 mRNA 肿瘤疫苗, 这有望减少肿瘤的发生。具体而言, 首先选择病原体的相关抗原, 用 mRNA 编码, 再将 mRNA 分子递送到健康人体体内, 通过体细胞的核糖体翻译成抗原蛋白, 从而激活体液免疫和细胞免疫反应。B 细胞产生针对病原体的中和抗体, 能阻止病原体感染机体; T 细胞尤其是细胞毒性 T 细胞

可以识别并清除感染了病原体的细胞,从而防止病原体的持续感染和相关肿瘤的发生^[20];同时,还能形成免疫记忆,在机体再次暴露于病原体时,快速产生有效的免疫应答^[21],达到预防肿瘤发生的目的。

截至2025年,全球已上市的预防癌症的疫苗仅有2种,均为非mRNA技术路线,分别是HPV(human papillomavirus)疫苗(预防宫颈癌及其他HPV相关癌症)和HBV(hepatitis B virus)疫苗(预防肝癌)^[22]。针对致癌病毒的mRNA预防性癌症疫苗还在研发中,部分已进入临床试验,有望通过mRNA技术预防肿瘤的发生。

在预防性mRNA肿瘤疫苗方面,实验室研究正探索针对非病毒性肿瘤驱动因素的“通用型”抗原,例如端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT),其在约85%的肿瘤中异常激活,被认为是“泛癌种”预防性疫苗的潜在靶点^[23]。此外,自扩增mRNA(self-amplifying mRNA, saRNA)技术的发展为提高抗原表达水平和持久性提供了新的解决方案,该平台通过引入病毒RNA复制酶,实现mRNA在宿主细胞内自我扩增,从而以极低剂量诱导强效免疫应答^[24]。同时,研究者也在尝试利用新型佐剂系统,如在脂质纳米颗粒(LNP)中引入TLR7/8激动剂或共递送编码IL-12、GM-CSF等细胞因子的mRNA,以在抗原表达的同时塑造更有利的免疫微环境,从而显著增强初始免疫反应的质量与强度^[25-27]。除线性mRNA外,环状RNA(circRNA)因其结构闭合、稳定性高、免疫原性低,被认为是下一代mRNA疫苗的有力竞争者,相关研究已在动物模型中证实其能诱导强烈的T细胞应答^[28]。

2.2 治疗性mRNA肿瘤疫苗

治疗性mRNA肿瘤疫苗与预防性mRNA肿瘤疫苗一样,也是编码抗原,诱发特异性免疫应答。不同的是,mRNA肿瘤治疗性疫苗是利用mRNA表达的一种或多种肿瘤抗原,激活或增强机体的肿瘤特异性免疫应答,消除肿瘤细胞的治疗性疫苗^[29]。用于该类疫苗编码mRNA分子的肿瘤抗原又分为肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)和肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigen, TSA)^[30]。TAA指正常组织中表达水平极低或不表达,而在肿瘤细胞或肿瘤组织中显著上调或异常表达的蛋白质、糖类或其他分子。它们能够被宿主免疫系统识别,诱导特异性免疫应答(如T细胞或B细胞反应),因此常被用于癌症免疫治疗、癌症疫苗和诊断标记。TSA一般指仅存在于肿瘤细胞,不存在于正常细胞的抗原,包括:①由肿瘤特异性突变导致的新抗原(neoantigen),也称为肿瘤新抗原,一般用于个性化mRNA疫苗的编码抗原;②病毒感染肿瘤细胞所表达的外源性蛋白[如HPV的E6/E7蛋

白、EBV的LMP1(latent membrane protein 1)和LMP2(latent membrane protein 2)蛋白等]^[31]。TAA和TSA的特性说明,可结合“免疫肽组学-深度学习筛选+骨架+淋巴结/树突状细胞(dendritic cell, DC)靶向LNP共递送”的综合策略,提升免疫原性与持续性。

mRNA肿瘤治疗性疫苗的作用机制为:通过将编码肿瘤抗原的mRNA递送至宿主细胞(如肌肉细胞、树突状细胞等),利用细胞自身翻译机制合成抗原蛋白,随后通过MHC I类分子激活CD8⁺细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)直接杀伤肿瘤细胞,并通过MHC II类分子激活CD4⁺辅助性T细胞以增强免疫应答^[32];同时辅助性T细胞可促进B细胞产生肿瘤特异性抗体,并协同CTL功能;最终诱导形成记忆性T细胞,建立长期免疫监控和肿瘤复发防御机制,从而激发强效、特异性的抗肿瘤免疫反应^[33]。该机制结合了抗原精准编码、免疫激活和记忆形成三大环节。

此外,“mRNA编辑的DC肿瘤疫苗”也是治疗性mRNA肿瘤疫苗的一个类型,它是将编码肿瘤抗原的mRNA导入自体DC细胞,使其表达相关抗原,并诱导免疫系统产生针对肿瘤的特异性免疫应答^[34]。不同之处在于其制备过程中需将患者自身的DC细胞在体外用mRNA修饰后再回输体内^[35],因此本质上属于细胞治疗技术,但它同时利用了疫苗激发免疫系统的原理^[36],对肿瘤进行个性化免疫治疗,通常被认为是细胞治疗和疫苗治疗的结合体。虽然mRNA DC肿瘤疫苗属于细胞治疗^[37],但其机制是诱导和增强T细胞的肿瘤特异性免疫应答,激发抗肿瘤免疫,而不是直接回输杀伤性免疫细胞清除肿瘤细胞,因此不属于狭义的过继性细胞疗法。

在治疗性mRNA肿瘤疫苗方面,研究重点正在从单一抗原转向“抗原组合与智能设计”。人工智能辅助的新抗原预测模型正整合基因组、转录组和免疫肽组数据,以更高精度筛选免疫原性强的新抗原,同时共享新抗原(shared neoantigen)的发现有希望降低个体化疫苗的研发成本^[38]。针对肿瘤异质性,研究者设计了多抗原“鸡尾酒”疫苗,编码多种肿瘤相关抗原(如MUC1、CEA、TERT),并通过引入内质网信号肽(如LAMP-1序列)优化抗原呈递,显著增强MHC I通路激活与细胞毒性T细胞反应^[39]。与此同时,靶向淋巴结的LNP递送体系正在成为热点,通过调节粒径、电荷与表面配体等可实现mRNA在淋巴器官的高效富集和树突状细胞(DC)摄取,大幅提升抗原呈递效率^[40-41]。此外,“all-in-one”多组分LNP策略正将肿瘤抗原与免疫激动mRNA(如IL-12或PD-1纳米抗体)共封装,实现激活与免疫抑制解除的协同作用^[42]。

2.3 mRNA编码蛋白质肿瘤药物

2.3.1 mRNA编码治疗性抗体

目前,肿瘤的抗体免疫治疗主要包含单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)、双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)、抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)等4类。理论上mRNA技术可以编码所有抗体药物,但ADC中的小分子细胞毒素无法通过mRNA编码且需化学偶联。因此,mRNA编码治疗性抗体主要编码mAb[ICI如PD-1(programmed cell death protein 1)/PD-L1(programmed cell death ligand 1)抗体也属于mAb范畴]和BsAb。抗体免疫治疗类mRNA肿瘤药物通过mRNA编码抗体,在体内表达后直接治疗肿瘤,使患者的体内成为抗体生产的生物反应器^[43]。其发挥治疗肿瘤的作用机制,与表达的抗体直接相关:①mRNA编码mAb: mRNA表达的抗体直接靶向肿瘤抗原[如HER2(human epidermal growth factor receptor 2)、CD20]杀伤肿瘤细胞^[44];②mRNA编码BsAb: mRNA同时表达两种不同抗原结合域(如CD3/CD19)抗体,通过“免疫细胞-肿瘤细胞”桥接,直接激活特异性T细胞杀伤肿瘤细胞,突破了天然抗体的单靶点限制^[45]。③mRNA编码ICI: mRNA表达的抗体阻断PD-1/PD-L1或CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)等免疫检查点,解除肿瘤细胞对免疫系统的抑制作用,增强机体的免疫应答,恢复T细胞活性从而杀伤肿瘤细胞^[46]。

2.3.2 mRNA编码工程化T细胞的抗原受体

过继性细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT)是细胞疗法(cell therapy)的一种,特指用于治疗肿瘤细胞免疫治疗^[47]。传统的ACT通常是先在体外(*ex vivo*)对患者自身或供者的免疫细胞进行激活、扩增或基因修饰,然后回输到患者体内,以增强对肿瘤的免疫清除能力^[48]。免疫细胞来源于患者自身的称为自体ACT,没有免疫排斥反应具有较高的安全性和持久性,但制备繁琐、耗时,且需要个性化的设计和制备,价格昂贵。免疫细胞来源于供者的称为异体ACT,制备过程相对简单和快速,可标准化和规模化生产,价格大幅下降,但可能引起免疫排斥反应或移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),需人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型,且有效性和持久性较低^[49]。

mRNA编码工程化T细胞的抗原受体,则是利用mRNA编码CAR(chimeric antigen receptor)或TCR(T-cell receptor)等抗原受体并转染肿瘤杀伤免疫细胞,通过肿瘤杀伤免疫细胞表达一种或多种能够识别和杀伤肿瘤

细胞的抗原受体,从而增强肿瘤杀伤免疫细胞对肿瘤细胞的免疫清除能力^[50]。该类mRNA肿瘤药物的主要作用机制与ACT相同,但受益于mRNA递送系统的巨大发展和进步,它有一个巨大的优势——可以突破ACT只能*ex vivo*转染的局限,实现体内(*in vivo*)转染^[51]。mRNA体内转染工程化T细胞,无需体外分离和扩增T细胞,通过体内递送实现“即用型”免疫细胞编辑,可显著简化生产流程和治疗流程、降低成本,并且mRNA表达具有可调控性与可逆性,有利于安全性控制,可适用于更广泛人群,可有效解决ACT体外转染模式的复杂和高费用问题^[52]。

2.3.3 mRNA编码细胞因子

细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)(IL-2、IL-12、IL-15、IL-21)、干扰素(interferon, IFN)(IFN- α 、IFN- γ)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等因其免疫刺激特性而在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用,已成为有前途的抗肿瘤药物之一^[53]。mRNA编码细胞因子,通过体外转录合成mRNA,递送后可在靶细胞(如肿瘤局部、肿瘤微环境或特定免疫细胞)内翻译表达相应细胞因子发挥抗肿瘤作用^[54]。激活抗肿瘤免疫反应的主要机制如下:①促进T细胞、NK细胞等免疫效应细胞的激活、增殖和细胞毒性,从而增强肿瘤细胞的清除能力;②增强抗原提呈细胞(如树突状细胞、巨噬细胞)的功能,提高肿瘤抗原的提呈效率;③调节肿瘤微环境,抑制免疫抑制因子的产生,部分细胞因子(如IL-12)可诱导IFN- γ 分泌,激活Th1型免疫应答;④对肿瘤细胞的直接抑制生长和诱导凋亡作用;抑制或调节免疫抑制细胞及其相关分子,解除对效应免疫反应的抑制^[55]。该类mRNA药物通常采用“局部递送/水凝胶驻留+器官靶向/SORT-LNP(selective organ targeting-LNP)”的思路以降低系统毒性并提高肿瘤微环境内有效浓度。

2.3.4 mRNA编码肿瘤抑制因子

肿瘤抑制因子(通常指能抑制肿瘤的基因及其蛋白产物)是一类存在于正常细胞内,可以恢复、增强肿瘤抑制基因的功能,起到维持基因稳定性、控制细胞周期、调节细胞凋亡等作用^[56],从而逆转或抑制肿瘤的发生和发展。mRNA编码肿瘤抑制因子,通过体外转录合成mRNA,递送后可在肿瘤或靶组织内翻译表达相应肿瘤抑制因子发挥抗肿瘤作用^[57]。mRNA递送到细胞内翻译编码蛋白,直接补充丧失或功能异常的肿瘤抑制蛋白(如p53),从而恢复其细胞周期阻断、凋亡诱导、DNA修复等抗肿瘤功能^[58-59]。

2.3.5 mRNA编码CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9) 系统是一种强大、最具代表性和广泛应用的基因组编辑工具,由Cas9蛋白和单导向RNA (sgRNA) 组成。Cas9是一种核酸内切酶,sgRNA与靶DNA序列互补结合^[60]。在sgRNA的引导下,Cas9能够识别并删除(敲除)、增加(插入)或替换(修饰)特定的DNA序列,从而实现高效、定点的基因编辑^[61]。sgRNA的作用相当于“导航仪”,精确地将Cas9核酸酶带到DNA的目标区域,从而实现靶向切割。没有sgRNA,Cas9无法识别特定的DNA序列,也就无法实现基因编辑。

mRNA编码CRISPR-Cas9是一种非病毒递送技术,通过将编码Cas9核酸酶的mRNA和sgRNA递送至肿瘤细胞或肿瘤微环境^[62],使细胞内原位高效翻译产生Cas9核酸酶,在sgRNA引导下精确识别并切割肿瘤细胞中特定的癌基因或耐药相关基因^[63]。Cas9在靶序列上产生双链DNA断裂(double-strand break, DSB)^[64],细胞对DSB的修复往往会导致插入或缺失突变,致使癌基因失活,从而抑制肿瘤细胞的增殖与生存^[65]。

总体来说,在mRNA编码蛋白质肿瘤药物领域,研究者正致力于利用mRNA瞬时表达治疗性抗体、细胞因子或肿瘤抑制蛋白,实现精准、可控的体内蛋白合成。例如,mRNA编码双特异性抗体(BsAb)可在体内直接生成功能性抗体并诱导显著的肿瘤杀伤效应^[66-67],而局部瘤内递送策略可有效提高药物浓度并减少全身毒性^[68],mRNA还被用于体内生成瞬时CAR-T或TCR-T细胞,采用表面修饰抗CD3/CD5抗体的LNP特异性递送至T细胞,实现“即用型”免疫细胞工程化,其短暂表达特性提供了可控的安全窗口^[69]。mRNA平台亦用于递送肿瘤抑制因子(如p53 mRNA),在多种模型中可恢复细胞周期调控并增强放疗化疗敏感性^[70]。更前沿的方向包括以mRNA递送CRISPR-Cas9及其升级版碱基编辑(BE)和先导编辑(PE)系统,用于体内精确编辑癌基因或免疫调控基因^[71-72]。

mRNA药物的疗效和安全性最终取决于其结构与递送体系。除传统线性mRNA外,saRNA与circRNA等新结构均显示出更高稳定性和更强表达潜力^[24,28]。递送方面,选择性器官靶向(selective organ targeting, SORT) LNP技术通过引入带固定电荷的脂质组分,可实现肺、脾、肝外等特定器官的可编程递送^[40-41],而外泌体与聚合物纳米粒子等非LNP平台则因低免疫原性与良好组织穿透性,成为极具潜力的下一代递送工具^[72]。总体而言,这些前沿策略正在共同推动mRNA肿瘤药物从“概念验证”迈向“临床可行”,为精准、高效、安全的肿瘤免疫治疗奠定基础。

3 mRNA肿瘤药物的临床应用

3.1 临床试验概况

临床试验(clinical trials)通常分为两种:干预性试验或研究(interventional trials or studies)以及观察性试验或研究(observational trials or studies)^[73]。同时,临床试验还可以按照发起方(申办方)的不同,可分为制药企业/申办方发起的注册临床试验(industry-sponsored trial, IST)和研究者发起的临床研究(investigator-initiated clinical trial, IIT)^[74]。IST又被称为以药品上市为目的的注册临床试验(regulatory clinical trial)^[75]。临床试验分类如网络资源附件的附图1所示。

现仍无mRNA肿瘤药物上市,整体仍处于临床试验阶段。通常,开展干预性试验的药物为未上市药物,开展观察性试验的药物为已上市药物。因此,目前mRNA肿瘤药物开展的临床试验基本属于干预性临床试验,即mRNA肿瘤治疗药物作为肿瘤防治人体试验的主要干预措施。

截至2025年12月,以mRNA肿瘤药物为主要干预措施的干预性临床试验注册情况如下:根据美国临床试验注册平台ClinicalTrials.gov,全球共有200多项,其中包含IST和IIT;根据中国药物临床试验登记与信息公示平台(www.chinadrugtrials.org.cn),中国已有十余项IST。另外,全球还有多款mRNA肿瘤药物已获得新药临床试验(investigational new drug, IND)许可,但尚未在临床试验注册平台登记或已撤销/终止相关临床试验。

由于mRNA肿瘤药物具有高效、灵活、安全、个性化等多种优势,近年来受到了广泛的关注和投入,开展了大量的临床试验,验证了临床效果。目前开展的IST,涉及多种类型的肿瘤,如黑色素瘤、非小细胞肺癌、前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、头颈部鳞癌、淋巴瘤等。这些临床试验的主要发起者包括国际上的mRNA三巨头Moderna、BioNTech、CureVac,国内的艾博生物、威斯津生物、嘉晨西海等公司。

3.2 临床试验进展

截至2025年12月,mRNA肿瘤药物注册临床试验以治疗性mRNA肿瘤疫苗为主,mRNA编码工程化T细胞的抗原受体(*in vivo* CAR-T)、mRNA编码治疗性抗体(双特异性抗体BsAb)等为辅。尽管全球尚无mRNA肿瘤治疗药物获得正式上市批准,但已开展的临床试验已经显示出了令人期待的效果和进展。

3.2.1 预防性mRNA肿瘤疫苗药物临床进展

近年来,针对多种致癌病毒的mRNA预防性疫苗研

发取得显著进展(预防性mRNA肿瘤药物临床试验进展部分产品见网络资源附件的附表1)。例如,Moderna公司官网显示,其开发的mRNA-1189是一种针对EBV(Epstein-Barr virus)的四价疫苗,编码EBV的gp42、gH、gL和gp220蛋白,目前已完成I期临床试验,显示出良好的安全性和强大的中和抗体及T细胞免疫应答,有望预防与EBV相关的鼻咽癌、淋巴瘤等恶性肿瘤。

3.2.2 治疗性mRNA肿瘤疫苗药物临床进展

治疗性mRNA肿瘤疫苗临床研究开展最多(治疗性mRNA肿瘤药物临床试验进展部分产品见网络资源附件的附表2),美国Moderna的个性化mRNA-4157治疗性肿瘤疫苗已开展III期临床试验,很有可能成为第一个上市药品。mRNA-4157编码多达34种新抗原,与帕博利珠单抗联用治疗高危黑色素瘤,IIb期临床研究显示可将复发或死亡风险降低了49%^[76]。此外,BioNTech的通用型治疗性mRNA肿瘤疫苗BNT111包含了4种黑色素瘤TAA: NY-ESO-1、MAGE-A3、tyrosinase和TPTE^[77],已进入了II期临床试验,与西米普利单抗联用治疗晚期黑色素瘤,联合治疗组的客观缓解率为25.5%,中位无进展生存期为10.3个月;单药治疗组的客观缓解率为5.4%,中位无进展生存期为2.6个月^[78]。CureVac的通用型治疗性mRNA肿瘤疫苗CV9202编码6种非小细胞肺癌TAA: NY-ESO-1、MAGE C1、MAGE C2、TPBG (5T4)、生存素和 MUC1^[79],已完成的联用放疗治疗晚期非小细胞肺癌的Ib期临床试验显示,80%的患者抗原特异性抗体水平升高,57.7%的患者达到了病情稳定的最佳总体疗效^[80]。此外,mRNA编码TSA转染DC免疫治疗,也在两项I期临床试验观察到大多数患者表现出疫苗诱导的T细胞反应的惊人结果,被证明是一种很有前途的抗肿瘤免疫治疗策略^[81]。

3.2.3 mRNA编码蛋白质肿瘤药物临床进展

mRNA编码工程化T细胞的抗原受体(*in vivo* CAR-T)目前已引起极高的关注度(mRNA编码蛋白质肿瘤药物临床试验进展部分产品见网络资源附件的附表3)。目前,全球已有十余款CAR-T药物(传统的ACT)上市,但药物生产工序繁杂、周期长且价格高昂。而mRNA编码的*in vivo* CAR-T,生产流程简化、递送便捷,可以极大的降低治疗成本^[82]。MT-302是首个进入注册临床试验的*in vivo* mRNA-CAR疗法,使用mRNA编码TROP2靶向CAR,通过LNP递送,在体内表达后激活其抗肿瘤活性,目前正在开展临床试验。

mRNA编码治疗性抗体(双特异性抗体BsAb)有1项。临床试验结果显示,BNT142(mRNA编码CLDN6/CD3双特异性抗体)在CLDN6阳性卵巢癌患者中

表现出抗肿瘤活性,疾病控制率(DCR)为75%,且安全性可控,是mRNA编码双特异性抗体在临床上的首次概念验证^[83]。

4 mRNA肿瘤药物的挑战

mRNA肿瘤药物具有多种优势,如可定制性高、合成快速、无遗传风险等,已在注册临床试验中展现出良好的临床应用前景,但依然面临挑战。

4.1 肿瘤抗原选择的复杂性

肿瘤异质性导致筛选和选择有效的肿瘤抗原变得更为复杂,进而影响mRNA肿瘤疫苗的特异性与临床效果。尤其是个性化的mRNA肿瘤疫苗,需对每个患者进行筛选和设计肿瘤抗原,过程相对复杂和耗时,需要高通量测序、生物信息学分析、合成化学等技术支持^[84],限制了mRNA药物的技术优势。

4.2 尚未成为标准治疗与临床疗效有限

目前mRNA肿瘤药物多处于临床试验阶段,尚未被批准作为标准肿瘤治疗手段,更多高质量的临床证据还在积累中。受限于标准治疗方案,mRNA肿瘤药物只能用于肿瘤的末线治疗。但早期癌症和晚期癌症的肿瘤微环境存在显著差异。早期肿瘤免疫应答较为活跃;肿瘤发展至晚期,肿瘤微环境中的抑制性免疫细胞比例增加,趋于免疫抑制,免疫系统被进一步“腐化”或逃逸,致使肿瘤细胞更容易生长和转移。这是多项临床试验已证实mRNA疫苗可诱导肿瘤特异性免疫反应,但实际临床疗效仍有限的原因之一。这也是治疗性mRNA肿瘤疫苗多采取联用药物开展临床试验的原因之一。

4.3 mRNA免疫原性的平衡

mRNA在体内可引发免疫原性反应^[85]。一方面有利于激活抗肿瘤免疫应答。mRNA免疫原性越高,越能驱动体内产生强有力的抗肿瘤免疫反应,从而提高mRNA疫苗的治疗效果。如果免疫原性受限可能导致mRNA表达效率低、免疫刺激较弱,最终降低mRNA疫苗对肿瘤的抑制作用。另一方面,mRNA免疫原性也不能过高。过高的免疫原性不但可导致全身性或局部性的严重不良反应,还可能直接影响成药性。mRNA在使用甲基化等修饰减少免疫原性反应^[86],才解决了mRNA的成药性难题。

4.4 需不断优化mRNA药物设计和临床免疫治疗策略

尽管mRNA技术发展至今优化了mRNA分子结构与递送方式,解决了mRNA成药性。但mRNA药物在体内外的稳定性依然有限^[87],mRNA不能在体内维持足够长的时间以实现持续蛋白表达,或蛋白表达量低不能达到治

疗所需血药浓度。例如,目前mRNA编码单克隆抗体尚不能达到治疗所需的血药浓度。同时,mRNA肿瘤药物也面临免疫耐受与肿瘤逃逸的问题。当肿瘤微环境中的抑制信号导致免疫耐受,肿瘤发展出免疫逃逸机制后,会引起mRNA肿瘤药物的疗效下降。因此,一方面需要不断优化mRNA分子及递送系统,提高mRNA药物的稳定性、翻译效率和递送效率;另一方面通过提升抗原特异性、增强免疫激活及联合疗法等途径,有效克服免疫耐受和肿瘤逃逸,实现更优的抗肿瘤疗效。

5 mRNA肿瘤药物的展望

尽管目前mRNA肿瘤药物面临着一些挑战和问题,但mRNA肿瘤药物的未来前景十分广阔。首先,mRNA分子的基础研究不断深入,技术创新不断进步,可以使用5'端帽子类似物^[88]、非典型核苷酸、5'端非编码区(untranslated region, UTR)优化、密码子优化^[89]及3'端Poly(A)尾优化等手段来增强mRNA的稳定性和翻译效率。此外,自扩增RNA(saRNA)、环状RNA(circRNA)的兴起可进一步提高mRNA的蛋白表达水平和持续时间^[90]。其次,递送系统尤其是LNP不断创新。以威斯津为代表的国内众多mRNA企业,基于自研的全新结构可电离脂质开发新一代LNP递送系统,已获得国际专利授权。再次,全球mRNA肿瘤药物开发在2024–2025年期间取得了前所未有的临床进展,各国政府在持续推进相关政策。美国FDA(food and drug administration)于2024年发布治疗性癌症疫苗综合指南,为mRNA技术在癌症治疗中的更广泛应用铺平了道路。欧洲药品管理局的先进治疗医药产品委员会继续为新型mRNA癌症疫苗评估提供专业知识,以加快开发和监管审查流程。中国国家药品监督管理局药品审评中心将mRNA药物归类为基因治疗药品并纳入先进治疗药品范围。中国海南的乐城模式的“非标准方案”,通过“真实世界数据研究”推动了mRNA肿瘤疫苗等创新药物的审批与使用。

总之,mRNA作为治疗性分子,能够用于免疫治疗(如治疗性mRNA疫苗激活免疫系统)^[91]、基因治疗(如递送特定基因纠正缺陷)^[92],以及细胞治疗(如mRNA转染构建CAR-T细胞等)^[93]。治疗性mRNA肿瘤药物推动了免疫治疗、基因治疗和细胞治疗三者的融合发展^[94],解决了传统肿瘤治疗中疗效有限、毒副作用大、易复发和治疗成本高的问题,还能开发预防性mRNA肿瘤疫苗,可满足肿瘤防治对于“mRNA疗法”的迫切需求。

* * *

作者贡献声明 陈杰负责论文构思、数据审编、初稿写作和审读与编辑写作,唐雪、刘胜斌和郭霞负责审读与编辑写作,赵长春和宋相容负责监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution CHEN Jie is responsible for conceptualization, data curation, writing--original draft, and writing--review and editing. TANG Xue, LIU Shengbin, and GUO Xia are responsible for writing--review and editing. ZHAO Changchun and SONG Xiangrong are responsible for supervision and writing--review and editing. All authors have agreed to submit the article to this journal, finalize the version to be published, and agree to be responsible for all aspects of the work.

利益冲突 本文作者宋相容是本刊编委会青年编委。该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行,且未经其本人经手处理。除此之外,所有作者均声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests SONG Xiangrong is a member of the Junior Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参考文献

- [1] MASCOLA J R, FAUCI A S. Novel vaccine technologies for the 21st century. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2): 87-88. doi: 10.1038/s41577-019-0243-3.
- [2] 周正杰, 李鑫. 信使RNA药物修饰及其递送系统研究进展. 浙江大学学报(医学版), 2023, 52(4): 439-450. doi: 10.3724/zdxbyxb-2023-0101.
- [3] ZHOU Z J, LI X. Research progress in mRNA drug modification and delivery systems. *Journal of Zhejiang University(Medical Sciences)*, 2023, 52(4): 439-450. doi: 10.3724/zdxbyxb-2023-0101.
- [4] KARIKO K, BUCKSTEIN M, NI H, *et al.* Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 2005, 23(2): 165-175. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008.
- [5] ZHANG Y, SUN C, WANG C, *et al.* Lipids and lipid derivatives for RNA delivery. *Chem Rev*, 2021, 121: 12181-12277. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00244.
- [6] XIAO Y, TANG Z, HUANG X, *et al.* Emerging mRNA technologies: delivery strategies and biomedical applications. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(10): 3828-3845. doi: 10.1039/d1cs00617g.
- [7] QIN S, TANG X, CHEN Y, *et al.* mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 166. doi: 10.1038/s41392-022-01007-w.
- [8] WEI H, ZHENG L, WANG Z. mRNA therapeutics: new vaccination and beyond. *Fundam Res*, 2023, 3(5): 749-759. doi: 10.1016/j.fmre.2023.02.022.
- [9] SOBHANI N, SCAGGIANTE B, MORRIS R, *et al.* Therapeutic cancer vaccines: from biological mechanisms and engineering to ongoing clinical trials. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102429. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102429.
- [10] PARDI N, HOGAN M J, PORTER F W, *et al.* mRNA vaccines--a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(4): 261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243.
- [11] KRANZ L M, DIKEN M, HAAS H, *et al.* Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature*, 2016, 534(7607): 396-401. doi: 10.1038/nature18300.
- [12] CAFRI G, GARTNER J J, ZAKS T, *et al.* mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5976-5988. doi: 10.1172/JCI134915.

- [12] HU Z, LEET D E, ALLESOE R L, *et al.* Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. *Nat Med*, 2021, 27(3): 515-525. doi: [10.1038/s41591-020-01206-4](#).
- [13] 赵长春, 黄海, 辜勇军, 等. 全球mRNA药物产业化动态浅析. *药学报*, 2023, 58(8): 2353-2363. doi: [10.16438/j.0513-4870.2023-0537](#).
ZHAO C H, HUANG H, GU Y J, *et al.* Analysis of global mRNA drug industrialization dynamics. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2023, 58(8): 2353-2363. doi: [10.16438/j.0513-4870.2023-0537](#).
- [14] HOU X, ZAKS T, LANGER R, *et al.* Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*, 2021, 6(12): 1078-1094. doi: [10.1038/s41578-021-00358-0](#).
- [15] BECK J D, REIDENBACH D, SALOMON N, *et al.* mRNA therapeutics in cancer immunotherapy. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 69. doi: [10.1186/s12943-021-01348-0](#).
- [16] ZORODDU S, BAGELLA L. Next-generation mRNA vaccines in melanoma: advances in delivery and combination strategies. *Cells*, 2025, 14(18): 1476. doi: [10.3390/cells14181476](#).
- [17] LI H, MIN L, DU H, *et al.* Cancer mRNA vaccines: clinical application progress and challenges. *Cancer Lett*, 2025, 625: 217752. doi: [10.1016/j.canlet.2025.217752](#).
- [18] DEYHIMFAR R, IZADY M, SHOGHI M, *et al.* The clinical impact of mRNA therapeutics in the treatment of cancers, infections, genetic disorders, and autoimmune diseases. *Heliyon*, 2024, 10(5): e26971. doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e26971](#).
- [19] TEMPERA I, LIEBERMAN P M. Oncogenic viruses as entropic drivers of cancer evolution. *Front Virol*, 2021, 1: 753366. doi: [10.3389/fviro.2021.753366](#).
- [20] HAGHMORAD D, ESLAMI M, OROOJI N, *et al.* mRNA vaccine platforms: linking infectious disease prevention and cancer immunotherapy. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, 13: 1547025. doi: [10.3389/fbioe.2025.1547025](#).
- [21] GOEL R R, PAITER M M, APOSTOLODIS S A, *et al.* mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*, 2021, 374(6572): abm0829. doi: [10.1126/science.abm0829](#).
- [22] BECKER W, RATHMELL W K. Vaccines in cancer treatment and prevention: the time is now. *J Clin Invest*, 2025, 135(13): e195673. doi: [10.1172/JCI195673](#).
- [23] FOROUZANFAR F, MAJEED M, JAMIALAHMADI T, *et al.* Telomerase: A Target for Therapeutic Effects of Curcumin in Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1286:135-143. doi: [10.1007/978-3-030-55035-6_10](#).
- [24] CASMIL I C, JIN J, WON E J, *et al.* The advent of clinical self-amplifying RNA vaccines. *Mol Ther*, 2025, 33(6): 2565-2582. doi: [10.1016/j.jymthe.2025.03.060](#).
- [25] KOLANDASAMY M, MANDAL A K A, BALASUBRAMANIAN M G, *et al.* Multifaceted plant growth-promoting traits of indigenous rhizospheric microbes against *Phomopsis theae*, a causal agent of stem canker in tea plants. *World J Microbiol Biotechnol*, 2023, 39(9): 237. doi: [10.1007/s11274-023-03688-z](#).
- [26] DENTON C C, VODALA S, VELUSWAMY S, *et al.* Splenic iron decreases without change in volume or liver parameters during luspatercept therapy. *Blood*, 2023, 142(22): 1932-1934. doi: [10.1182/blood.2023021839](#).
- [27] MISRA B, HUGHES K A, PENTZ W H, *et al.* TLR7-adjuvanted ionizable lipid nanoparticles for mRNA vaccine delivery. *AAPS J*, 2025, 27(4): 80. doi: [10.1208/s12248-025-01073-2](#).
- [28] HUSSAIN M S, JAKHMOLA V, SULTANA A, *et al.* Potential of circular RNAs (circRNAs) neoantigen vaccines in tumor immunotherapy. *Curr Protein Pept Sci*, 2025, 26(9): 687-693. doi: [10.2174/0113892037389566250515094946](#).
- [29] LIU C, SHI Q, HUANG X, *et al.* mRNA-based cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(8): 526-543. doi: [10.1038/s41568-023-00586-2](#).
- [30] LIN M J, SVENSSON A J, LUBITZ G S, *et al.* Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier. *Nat Cancer*, 2022, 3(8): 911-926. doi: [10.1038/s43018-022-00418-6](#).
- [31] YUAN Y, GAO F, CANG Y, *et al.* Advances of mRNA vaccine in tumor: a maze of opportunities and challenges. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 6. doi: [10.1186/s40364-023-00449-w](#).
- [32] GAO Y, YANG L, LI Z, *et al.* mRNA vaccines in tumor targeted therapy: mechanism, clinical application, and development trends. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 93. doi: [10.1186/s40364-024-00644-3](#).
- [33] RAMADAN E, AHMED A, NAGUIB Y W. Advances in mRNA LNP-based cancer vaccines: mechanisms, formulation aspects, challenges, and future directions. *J Pers Med*, 2024, 14(11): 1092. doi: [10.3390/jpm14111092](#).
- [34] QIN S, NA J, YANG Q, *et al.* Advances in dendritic cell-based therapeutic tumor vaccines. *Mol Immunol*, 2025, 181: 113-128. doi: [10.1016/j.molimm.2025.03.005](#).
- [35] SPROOTEN J, GARG A D. Next-generation DC vaccines with an immunogenic trajectory against cancer: therapeutic opportunities vs. resistance mechanisms. *Genes Immun*, 2025, 26(2): 166-168. doi: [10.1038/s41435-024-00294-3](#).
- [36] ZHU T, LI Y, WANG Y, *et al.* The application of dendritic cells vaccines in tumor therapy and their combination with biomimetic nanoparticles. *Vaccines (Basel)*, 2025, 13(4): 337. doi: [10.3390/vaccines13040337](#).
- [37] DAS R, GE X, FEI F, *et al.* Lipid nanoparticle-mRNA engineered dendritic cell based adoptive cell therapy enhances cancer immune response. *Small Methods*, 2025, 9(1): e2400633. doi: [10.1002/smt.202400633](#).
- [38] AZUMI R, SOYAMA M, SAITO M. Early detection of radiation pneumonitis on cone-beam CT images during a course of radiotherapy: a case series report. *Cureus*, 2023, 15(4): e38275. doi: [10.7759/cureus.38275](#).
- [39] BUCHTA ROSEAN C, LEYDER E C, HAMILTON J, *et al.* LAMP1 targeting of the large T antigen of Merkel cell polyomavirus results in potent CD4 T cell responses and tumor inhibition. *Front Immunol*, 2023, 14: 1253568. doi: [10.3389/fimmu.2023.1253568](#).
- [40] CHENG Q, WEI T, FARBIK L, *et al.* Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(4): 313-320. doi: [10.1038/s41565-020-0669-6](#).
- [41] DILLIARD S A, CHENG Q, SIEGWART D J. On the mechanism of tissue-specific mRNA delivery by selective organ targeting nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(52): e2109256118. doi: [10.1073/pnas.2109256118](#).
- [42] SHEN C, HE P, SONG Z, *et al.* Cognitive disparity in online rumor perception: a group analysis during COVID-19. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 3049. doi: [10.1186/s12889-024-20549-y](#).
- [43] ZHAO Y, GAN L, KE D, *et al.* Mechanisms and research advances in mRNA antibody drug-mediated passive immunotherapy. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 693. doi: [10.1186/s12967-023-04553-1](#).
- [44] SUN H, ZHANG Y, WANG G, *et al.* mRNA-based therapeutics in cancer treatment. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 622. doi: [10.3390/pharmaceutics15020622](#).
- [45] KLEIN C, BRINKMANN U, REICHERT J M, *et al.* The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(4): 301-319. doi: [10.1038/s41573-024-00896-6](#).
- [46] HANGIU O, NAVARRO R, FRAGO S, *et al.* Effective cancer immunotherapy combining mRNA-encoded bispecific antibodies that induce polyclonal T cell engagement and PD-L1-dependent 4-1BB costimulation. *Front Immunol*, 2025, 15: 1494206. doi: [10.3389/fimmu.2024.1494206](#).
- [47] DU S, YAN J, XUE Y, *et al.* Adoptive cell therapy for cancer treatment. *Exploration (Beijing)*, 2023, 3(4): 20210058. doi: [10.1002/EXP.20210058](#).
- [48] SHARMA S K. Adoptive Cellular Therapy. In: *Basics of Hematopoietic Stem Cell Transplant*. Springer, Singapore: 2023. doi: [10.1007/978-981-19-5802-1_40](#).
- [49] DINOFIA A M, GRUPP S A. Will allogeneic CAR T cells for CD19⁺ malignancies take autologous CAR T cells 'off the shelf'? *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(4): 195-196. doi: [10.1038/s41571-021-00485-1](#).

- [50] PARAYATH N N, STEPHAN S B, KOEHNE A L, *et al.* *In vitro*-transcribed antigen receptor mRNA nanocarriers for transient expression in circulating T cells *in vivo*. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6080. doi: [10.1038/s41467-020-19486-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19486-2).
- [51] BILLINGSLEY M M, GONG N, MUKALEL A J, *et al.* *In Vivo* mRNA CAR T cell engineering via targeted ionizable lipid nanoparticles with extrahepatic tropism. *Small*, 2024, 20(11): e2304378. doi: [10.1002/smll.202304378](https://doi.org/10.1002/smll.202304378).
- [52] HUNTER T L, BAO Y, ZHANG Y, *et al.* *In vivo* CAR T cell generation to treat cancer and autoimmune disease. *Science*, 2025, 388(6753): 1311-1317. doi: [10.1126/science.ads8473](https://doi.org/10.1126/science.ads8473).
- [53] MIRLEKAR B, PYLAYEVA-GUPTA Y. IL-12 family cytokines in cancer and immunotherapy. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 167. doi: [10.3390/cancers13020167](https://doi.org/10.3390/cancers13020167).
- [54] HOTZ C, WAGENAAR T R, GIESEKE F, *et al.* Local delivery of mRNA-encoded cytokines promotes antitumor immunity and tumor eradication across multiple preclinical tumor models. *Sci Transl Med*, 2021, 13(610): eabc7804. doi: [10.1126/scitranslmed.abc7804](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc7804).
- [55] MALIREDDI R K S, KARKI R, SUNDARAM B, *et al.* Inflammatory cell death, PANoptosis, mediated by cytokines in diverse cancer lineages inhibits tumor growth. *Immunohorizons*, 2021, 5(7): 568-580. doi: [10.4049/immunohorizons.2100059](https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2100059).
- [56] XIAO Y, CHEN J, ZHOU H, *et al.* Combining p53 mRNA nanotherapy with immune checkpoint blockade reprograms the immune microenvironment for effective cancer therapy. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 758. doi: [10.1038/s41467-022-28279-8](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28279-8).
- [57] KONG N, TAO W, LING X, *et al.* Synthetic mRNA nanoparticle-mediated restoration of p53 tumor suppressor sensitizes p53-deficient cancers to mTOR inhibition. *Sci Transl Med*, 2019, 11(523): eaaw1565. doi: [10.1126/scitranslmed.aaw1565](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw1565).
- [58] MINAMI A, MURAI T, NAKANISHI A, *et al.* Cell cycle regulation via the p53, PTEN, and BRCA1 tumor suppressors//DMITRY B. New Aspects in Molecular and Cellular Mechanisms of Human Carcinogenesis. London: InTech Open, 2016. doi: [10.5772/61116](https://doi.org/10.5772/61116).
- [59] LIN Y X, WANG Y, DING J, *et al.* Reactivation of the tumor suppressor PTEN by mRNA nanoparticles enhances antitumor immunity in preclinical models. *Sci Transl Med*, 2021, 13(599): eaba9772. doi: [10.1126/scitranslmed.aba9772](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba9772).
- [60] JOSEPHS E A, KOCAK D D, FITZGIBBON C J, *et al.* Structure and specificity of the RNA-guided endonuclease Cas9 during DNA interrogation, target binding and cleavage. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(18): 8924-8941. doi: [10.1093/nar/gkv892](https://doi.org/10.1093/nar/gkv892).
- [61] RASUL M F, HUSSEN B M, SALIHI A, *et al.* Strategies to overcome the main challenges of the use of CRISPR/Cas9 as a replacement for cancer therapy. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 64. doi: [10.1186/s12943-021-01487-4](https://doi.org/10.1186/s12943-021-01487-4).
- [62] TSUCHIDA C A, WASKO K M, HAMILTON J R, *et al.* Targeted nonviral delivery of genome editors *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(11): e2307796121. doi: [10.1073/pnas.2307796121](https://doi.org/10.1073/pnas.2307796121).
- [63] KIM W, LEE S, KIM H S, *et al.* Targeting mutant KRAS with CRISPR-Cas9 controls tumor growth. *Genome Res*, 2018, 28(3): 374-382. doi: [10.1101/gr.223891.117](https://doi.org/10.1101/gr.223891.117).
- [64] ALI A, AZMAT U, KHATOON A, *et al.* From gene editing to tumor eradication: the CRISPR revolution in cancer therapy. *Prog Biophys Mol Biol*, 2025, 196: 114-131. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2025.04.003](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2025.04.003).
- [65] HANLON M B, SHOHET J M, WOLFE S A. Selective targeting of genome amplifications and repeat elements by CRISPR-Cas9 nickases to promote cancer cell death. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 5126. doi: [10.1038/s41467-025-60160-2](https://doi.org/10.1038/s41467-025-60160-2).
- [66] MENDOZA A, FANG V, CHEN C, *et al.* Lymphatic endothelial S1P promotes mitochondrial function and survival in naive T cells. *Nature*, 2017, 546(7656): 158-161. doi: [10.1038/nature22352](https://doi.org/10.1038/nature22352).
- [67] STADLER C R, ELLINGHAUS U, FISCHER L, *et al.* Preclinical efficacy and pharmacokinetics of an RNA-encoded T cell-engaging bispecific antibody targeting human claudin 6. *Sci Transl Med*, 2024, 16(748): eadl2720. doi: [10.1126/scitranslmed.adl2720](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adl2720).
- [68] STRASSBURG B B N, IRIBARREM A, BEYER H L, *et al.* Global priority areas for ecosystem restoration. *Nature*, 2020, 586(7831): 724-729. doi: [10.1038/s41586-020-2784-9](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2784-9).
- [69] ROSENBLUM D, GUTKIN A, KEDMI R, *et al.* CRISPR-Cas9 genome editing using targeted lipid nanoparticles for cancer therapy. *Sci Adv*, 2020, 6(47): eabc9450. doi: [10.1126/sciadv.abc9450](https://doi.org/10.1126/sciadv.abc9450).
- [70] BEESTON C, ROBINSON M, CRAIG N, *et al.* Multi-component evaluation of minimum unit pricing in Scotland. *BMJ*, 2019, 367: l6172. doi: [10.1136/bmj.l6172](https://doi.org/10.1136/bmj.l6172).
- [71] ALMODALLAL Y, COOK K D, MANNION S, *et al.* Metastatic or suspected metastatic cancer in patients 90 years of age or older: a single-institution, multi-site study. *J Geriatr Oncol*, 2021, 12(8): 1220-1224. doi: [10.1016/j.jgo.2021.03.014](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2021.03.014).
- [72] KIPRONO D, THAGUN C, KODAMA Y. Light-dependent chloroplast relocation in wild strawberry (*Fragaria vesca*). *Plant Signal Behav*, 2024, 19(1): 2342744. doi: [10.1080/15592324.2024.2342744](https://doi.org/10.1080/15592324.2024.2342744).
- [73] THIESE M S. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med (Zagreb)*, 2014, 24(2): 199-210. doi: [10.11613/BM.2014.022](https://doi.org/10.11613/BM.2014.022).
- [74] WONG B, PENG J, JIANG D M, *et al.* Comparison of industry-sponsored trials (IST) and investigator-initiated trials (IIT) in advanced genitourinary cancers in the United States, Canada, United Kingdom and France. *Clin Genitourin Cancer*, 2024, 22(6): 102210. doi: [10.1016/j.clgc.2024.102210](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102210).
- [75] 白桦, 张抒扬. 研究者发起的临床研究用于支持新药研发面临的挑战. 中国肺癌杂志, 2022, 25(7): 511-516. doi: [10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.31](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.31).
BAI H, ZHANG S Y. Challenges of investigator-initiated clinical trials to support the new drug development. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2022, 25(7): 511-516. doi: [10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.31](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.31).
- [76] ANON. mRNA Vaccine Slows Melanoma Recurrence. *Cancer Discov*, 2023, 13(6): 1278. doi: [10.1158/2159-8290.Cd-nb2023-0028](https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-nb2023-0028).
- [77] LOQUAI C, HASSEL J, BRUCK P, *et al.* 549 An RNA-lipoplex (RNA-LPX) vaccine demonstrates strong immunogenicity and promising clinical activity in a Phase I trial in cutaneous melanoma patients with no evidence of disease at trial inclusion. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2021, 9(Suppl 2): A1-A1054. doi: [10.1136/jitc-2021-SITC2021.549](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-SITC2021.549).
- [78] SAHIN U, OEHM P, DERHOVANESEAN E, *et al.* An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature*, 2020, 585(7823): 107-112. doi: [10.1038/s41586-020-2537-9](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2537-9).
- [79] SEBASTIAN M, PAPACHRISTOFILOU A, WEISS C, *et al.* Phase I b study evaluating a self-adjuvanted mRNA cancer vaccine (RNAActive®) combined with local radiation as consolidation and maintenance treatment for patients with stage IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 2014, 14: 748. doi: [10.1186/1471-2407-14-748](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-748).
- [80] PAPACHRISTOFILOU A, HIPPE M M, KLINKHARDT U, *et al.* Phase I b evaluation of a self-adjuvanted protamine formulated mRNA-based active cancer immunotherapy, BI1361849 (CV9202), combined with local radiation treatment in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 38. doi: [10.1186/s40425-019-0520-5](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0520-5).
- [81] GILBOA E, VIEWEG J. Cancer immunotherapy with mRNA-transfected dendritic cells. *Immunol Rev*, 2004, 199: 251-263. doi: [10.1111/j.0105-2896.2004.00139.x](https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00139.x).
- [82] XIAO K, LAI Y, YUAN W, *et al.* mRNA-based chimeric antigen receptor T cell therapy: Basic principles, recent advances and future directions. *Interdisciplinary Medicine*, 2024, 2(1): 20230036. doi: [10.1002/INMD.20230036](https://doi.org/10.1002/INMD.20230036).
- [83] YAP T A, HERNANDO-CALVO A H, CALVO E, *et al.* First-in-human phase I / II trial evaluating BNT142, a first-in-class mRNA encoded, bispecific antibody targeting Claudin 6 (CLDN6) and CD3, in patients (pts) with CLDN6-positive advanced solid tumors. *JCO*, 2025, 43: 2501-2501. doi: [10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.2501](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.2501).
- [84] GUO Y, LEI K, TANG L. Neoantigen vaccine delivery for personalized anticancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2018, 9: 1499. doi: [10.3389/fimmu.2018.01499](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01499).
- [85] BITOUNIS D, JACQUINET E, ROGERS M A, *et al.* Strategies to reduce

- the risks of mRNA drug and vaccine toxicity. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(4): 281-300. doi: [10.1038/s41573-023-00859-3](https://doi.org/10.1038/s41573-023-00859-3).
- [86] KARIKO K, MURAMATSU H, WELSH F A, *et al*. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther*, 2008, 16(11): 1833-1840. doi: [10.1038/mt.2008.200](https://doi.org/10.1038/mt.2008.200).
- [87] PARDI N, HOGAN M J, WEISSMAN D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opin Immunol*, 2020, 65: 14-20. doi: [10.1016/j.coi.2020.01.008](https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.008).
- [88] SHANMUGASUNDARAM M, SENTHILVELAN A, KORE A R. Recent advances in modified cap analogs: synthesis, biochemical properties, and mRNA based vaccines. *Chem Rec*, 2022, 22(8): e202200005. doi: [10.1002/tcr.202200005](https://doi.org/10.1002/tcr.202200005).
- [89] BAE H, COLLIER J. Codon optimality-mediated mRNA degradation: linking translational elongation to mRNA stability. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1467-1476. doi: [10.1016/j.molcel.2022.03.032](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.03.032).
- [90] MCKAY P F, HU K, BLAKNEY A K, *et al*. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3523. doi: [10.1038/s41467-020-17409-9](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17409-9).
- [91] ŽAK M M, ZANGI L. Clinical development of therapeutic mRNA applications. *Mol Ther*, 2025, 33(6): 2583-2609. doi: [10.1016/j.ymthe.2025.03.034](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.03.034).
- [92] BARA-LEDESMA N, VITERI-NOEL A, LOPEZ RODRIGUEZ M, *et al*. Advances in gene therapy for rare diseases: targeting functional haploinsufficiency through AAV and mRNA approaches. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 578. doi: [10.3390/ijms26020578](https://doi.org/10.3390/ijms26020578).
- [93] KITTE R, SERFLING R, BLACHE U, *et al*. Optimal chimeric antigen receptor (CAR)-mRNA for transient CAR T cell generation. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 965. doi: [10.3390/ijms26030965](https://doi.org/10.3390/ijms26030965).
- [94] ZHANG Z, FAN Y N, JIANG S Q, *et al*. Recent advances in mRNA delivery systems for cancer therapy. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(29): e17571. doi: [10.1002/advs.202417571](https://doi.org/10.1002/advs.202417571).

(2025-09-09收稿, 2026-01-09修回)

编辑 吕 熙



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*