

新生抗原：新生曙光？

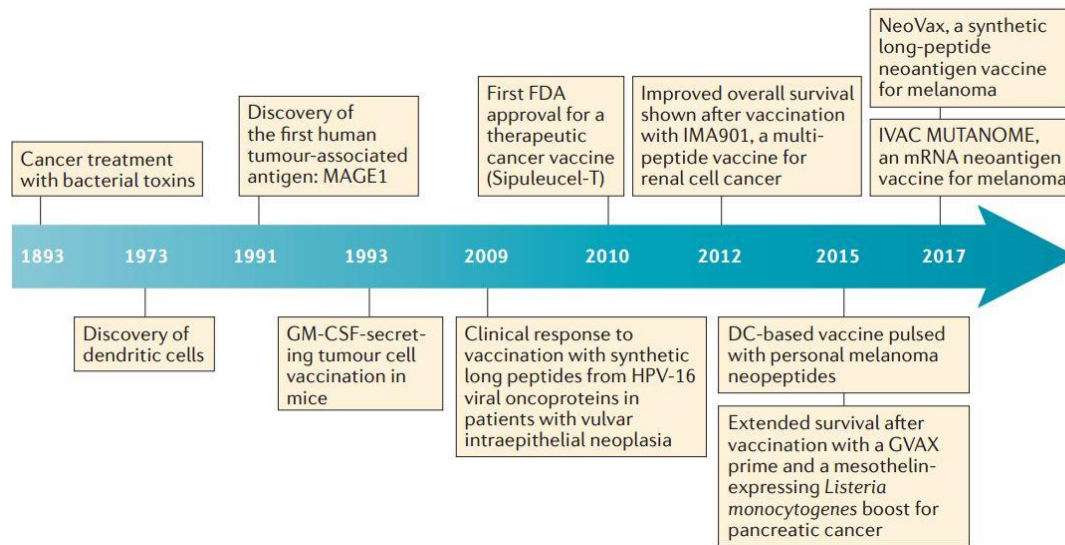
报告日期：2019年6月17日

1. 肿瘤新生抗原登上舞台

尽管刚刚的 ASCO 会上，靶向 Mesothelin 和 Claudin18.2 的 CAR-T 已经初步展现出攻克实体瘤的疗效，但我们仍然认为 CAR-T 治疗实体瘤道阻且远。

炙手可热的肿瘤免疫疗法发展到如今，已经产生了众多分支和联合。但其实除了免疫检查点抑制剂 PD-1 类别的之外，没有再产生大规模的革命性疗法代替。

肿瘤免疫疗法其中的一个分支就是肿瘤疫苗，肿瘤疫苗早已不是什么新鲜的词汇，近代癌症疫苗的研发也有快三十年了，但是，迄今为止，仅有个别产品进入临床应用。2010 年 4 月，Dendreon 公司的 Provenge 是首个且目前唯一获得 FDA 批准上市的治疗性癌症疫苗，用于治疗晚期前列腺癌。遗憾的是，由于疗效有限且研发这个产品的公司经营不善，公司几经转手后已经被中国公司三胞集团收购。



图：癌症疫苗发展历程

值得注意的是之前大多数癌症疫苗多使用**肿瘤相关抗原**（Tumor associated antigens, TAAs)作为免疫原。这些 TAAs 本质上是非突变的自身抗原，存在于正常基因组中。TAAs 通常在人体正常细胞中以相对低水平表达的状态存在，而在癌症组织中表现为过度表达。接种以 TAAs 为基础的癌症疫苗的目的，在于激发机体产生针对相应 TAAs 的免疫反应，主要是激活 T 细胞，杀灭和清除表达该 TAAs 抗原的癌细胞。

然而，TAAs 疫苗作为机体正常存在的自身抗原，在临床应用上存在两个主要的问题。

(1) 首先，由于自身抗原在体内的存在可以造成免疫系统产生中枢性耐受（Central Tolerance）。换句话说，免疫系统不把这些自身抗原当作异物处理，因此，不产生强烈的抗肿瘤免疫反

应。

(2) 其次，在某种条件下，如果诱发了针对 TAAs 的强烈免疫反应，有可能造成自身免疫异常，对人体的正常组织也产生免疫杀伤作用。

上述因素可能是导致 TAAs 自身抗原疫苗临床疗效不明显和出现不良反应的主要原因。因此，一些学者认为，选择和开发基于基因突变产生的癌症特异性抗原疫苗，可能是解决与 TAAs 有关的中枢耐受和自身免疫问题的重要途径。

癌症新生抗原是体细胞突变的产物。这些癌症特异性抗原可以来自病毒蛋白、基因翻译后的修饰或体细胞突变(如点突变、插入和缺失、开放阅读框架改变等)。癌细胞中普遍存在的基因突变及其产物是健康细胞和正常基因组中所没有的，它们不仅是特异性癌症抗原，而且由于不存在中枢性耐受的基础环境，可能具有高度免疫原性，具备构建癌症疫苗的理想条件。

虽然对癌症新生抗原的认识由来已久，但是直到最近新一代基因测序技术的日益完善，才有可能对大量突变的新生抗原进行识别和鉴定。通过对癌组织全外显子基因测序，结合对人类白细胞抗原(HLA)表位结合亲和力的预测，能够对每个患者的候选癌症新生抗原进行鉴定、评估和选择。逐渐增多的证据显示，以突变新生抗原为基础的个体化癌症疫苗具有重要的发展潜力。

新生抗原总体上也可以分为两类：共有的和独有的。

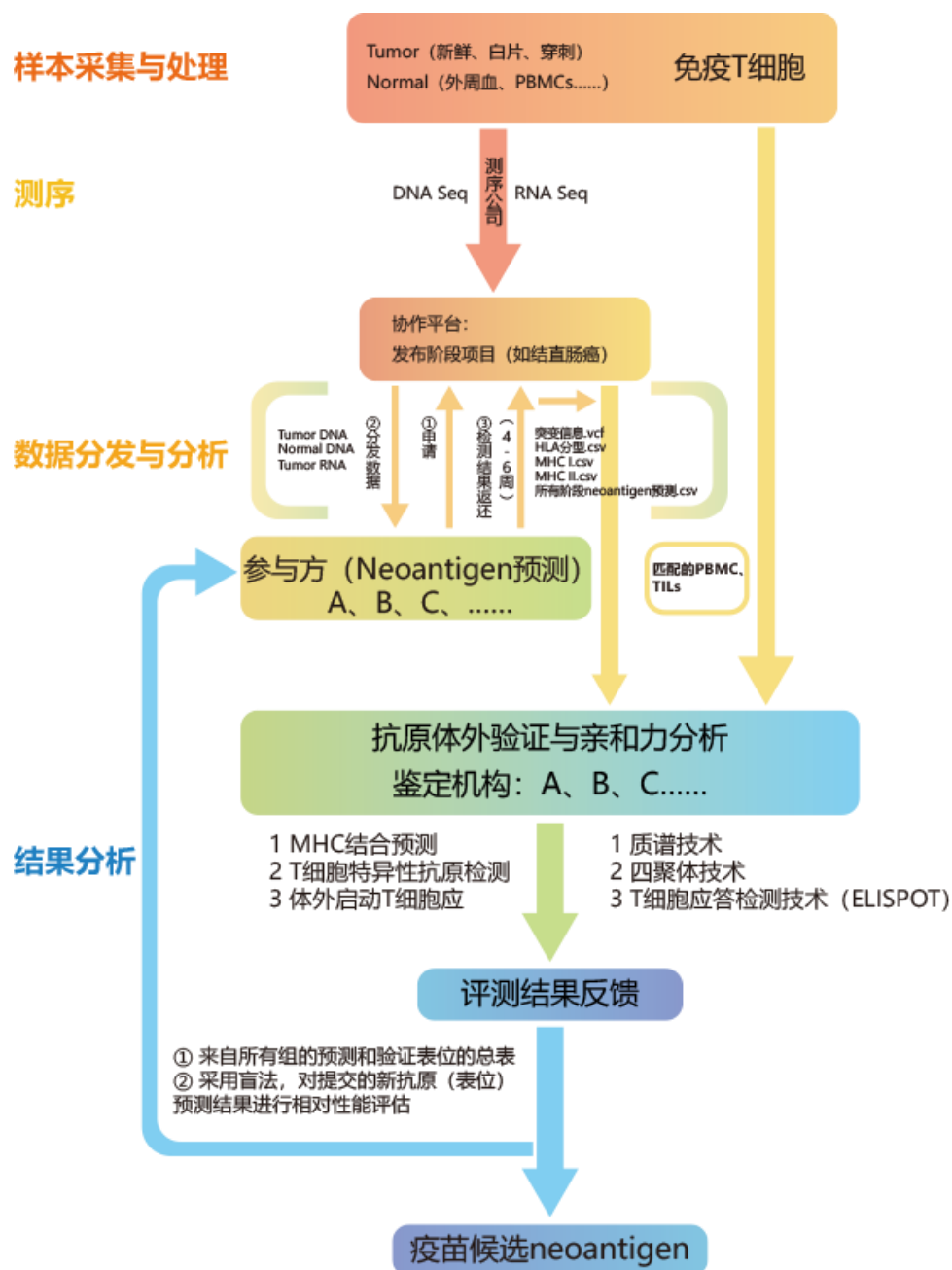
➤ 共有的新生抗原是指某些类型癌症和不同患者间共同存在的突变抗原，而在正常基因组中并不存在。免疫原性高的共有新生抗原有可能筛选用作广谱的治疗性癌症疫苗，用于那些有相同突变基因的患者。

➤ 大多数新生抗原都是独特的突变抗原，在患者与患者之间、肿瘤与肿瘤之间是完全不同的。

2. 基于肿瘤新生抗原的疗法过程及分类？

个体化新生抗原癌症疫苗的制备过程已经逐渐系统化。其基本的程序主要分为 4 个阶段：

➤ 找抗原（sequencing）——验证抗原（validation）——设计疫苗（design）——生产（manufacturing）



2.1. 预测新抗原和优先排序的方法

个性化肿瘤疫苗技术的很重要的难点是从基因测序所获得的高通量数据中预测出对于 MHC 具有高亲和力的新抗原。目前寻找肿瘤新生抗原通常也需要进行三个步骤:

i. 做法是先收集患者的癌症组织和正常组织标本，采用全外显子测序对比癌症和正常组织的基因序列，获得癌组织突变基因数据。该过程开始于从宿主和肿瘤细胞中提取 DNA 并将 DNA 分解成片段。编码的 DNA 片段与人工 DNA 或 RNA 诱饵隔离，这些诱饵与靶 DNA 互补，非编码序列被丢弃。然后使用参考基因组扩增，测序和分析编码序列。随后可以通过将每个 DNA 密码子与其相应的氨基酸匹配，将 DNA 突变构建成改变的氨基酸序列，从而提供优先考虑肿瘤新抗原所需的初始数据。

ii. 采用利用突变基因编码的新生抗原作为疫苗，要求该抗原必须具有免疫原性，换句话说，选择的抗原接种后要能够引发机体产生抗癌免疫反应。因此，新生抗原鉴定还要经过 cDNA 芯片或 RNA 序列（RNA-seq）检测，依照基因表达水平来选择合适的突变新生抗原。

iii. 采用生物信息学或人工智能算法，预测这些候选抗原与人类白细胞抗原（HLA）的黏附亲和力（Banding affinity），据此进一步将候选抗原排序并最终决定选用哪些新生抗原。

面临的挑战：这些预测的新抗原中有多少是真正的新抗原，可被患者 T 细胞识别？

确切的答案尚不清楚，但很明显，在大多数情况下，只有一小部分预测的新表位被患者的 T 细胞识别出来。例如，Robbins 等使用 NetMHC 预测了 3 个黑色素瘤患者的 229 个肿瘤特异性

新表位（这是一种 MHC I 类结合预测算法）。然而，检测到 T 细胞免疫应答仅占这些新表位的 11（4.8%）。

尽管存在这些限制，基于预测的结合亲和力的选择确实似乎富集了可以被患者的 T 细胞识别的真正的新表位。例如，Fritsch 等人和 van Buuren 等回顾性地应用预测算法来试图预测与免疫反应相关的天然识别的肿瘤新表位。两组均发现使用当前预测算法成功预测大多数新表位具有强或中等结合亲和力。这些研究表明，预测算法表现出高灵敏度（因此预计不会忽视许多新表位）；然而，这些算法的特异性，即它们正确鉴定可被患者 T 细胞识别的真正新抗原的准确性，确难以评估。

2.2.验证新生抗原

- 结合质谱鉴定预测的新生抗原
- 预测突变肽的免疫原性
- 突变肽在体内的免疫原性验证

通过用编码突变表位的肽与佐剂一起免疫小鼠体内评估突变肿瘤抗原的免疫原性，并使用肽-MINC dextramers 测量 CD8T 细胞应答。

以 Jennie R. Lill 的工作为例，

（1）首先对 MC-38 小鼠肿瘤细胞系进行了全外显子组测序以鉴定肿瘤特异性点突变，发现 28,439 突变，其中 4285 个外显子组编码变异。

(2) 然后为了选择高可信度突变并关注可能在大多数肿瘤细胞中表达的突变，选择了基于 RNA-seq 的变体，(其存在至少 20% 的等位基因频率并与外显子组重叠基于变体)，筛选出 1,290 个突变。

(3) 接下来，使用 NETMHC-3.4 (HLA- Binding affinity) 算法在 MC-38 中鉴定了 170 个预测的新生抗原。

(4) 结合质谱验证：在人工验证和与合成产生的肽的光谱精确度的比较之后，通过质谱法发现仅有 7 个在 MHCI 上呈现。

(5) 预测免疫原性。

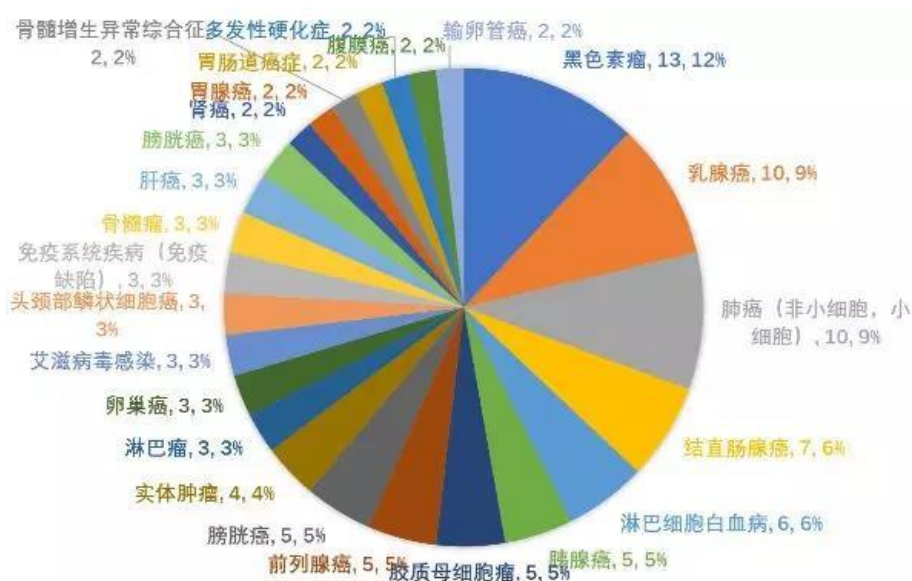
(6) 体内验证新生抗原免疫原性，最终鉴定出 2 个。

2.3. 基于肿瘤新生抗原的免疫疗法



目前主流的基于新生抗原的治疗方法分为疫苗和细胞疗法两大类。目前美国的一些 Biotech 最流行的做法是多肽和 mRNA。

用“neoantigen”为关键词在 ClinicalTrials 搜索可以得到 117 项研究（美国发起 59 项，欧洲 24 项，中国 19 项）



其中应用的适应症前三为黑色素瘤（12%）、乳腺癌（9%）及肺癌（9%）。因为癌症越高突变率，会导致产生更多的新抗原。这种情况发生在黑色素瘤（皮肤癌）和肺癌等癌症上，这就是探索使用新抗原疫苗的新临床试验针对这些癌症的原因。

我们就不在此一一列举每种治疗方法的治疗原理和过程。18 年的一篇 Science，列举了这几种方法的优劣势，但我们看来，总结的不够全面。这几项技术都有临床治疗实体瘤的成功案例，所以如果对肿瘤新生抗原疗法有浓厚的兴趣，还得好好的作对比。

2.4.生产 (manufacturing)

生产也就意味着要迈向工业化,这个部分是最容易轻视的部分,但我们却认为是重要的部分,因为这是从 idea 能否变成 money 的过程。

➤ 多肽类新生抗原通常都会选择 10-20 条左右的 8-15 个氨基酸类的小短肽,其中部分是共有的肿瘤新生抗原,但大部分仍然是完全个性化的定制。临床应用的多肽疫苗都需要在 GMP 条件下生产,据说研发的生产的周期为 6-8 周。人力的成本不可谓不大。

➤ 此外,在技术上,设计的多肽疫苗可能大部分的序列都缺乏临床级可制造性,具有较大的合成难度。另外多肽疫苗还需要和各种佐剂配合,对注射剂的要求可能还有一些限制。

➤ mRNA 疫苗的生产也更加有难度,前段时间听说某企业想做 mRNA 疫苗,发现国内就没有相关生产企业,结果只好自建。另外,mRNA 等小核酸疗法,最大的难点就是递送技术,国内有一些科研单位做基因或者核酸的递送研究,但正常产业化做这么方面递送企业,真的是非常的稀缺。

➤ DC 细胞、TIL、TCR-T 疗法的最大的问题都是需要细胞生产,个性化定制。这类的疗法生产成本极高,面临的质控、冷链物流体系等等都比普通的制剂要难得多。而且这类疗法目前不可能做到通用型的生产,成本很难降下来。

总的来说,个性化的肿瘤新生抗原疗法生产和治疗成本相对来说都非常高昂,预估这些疗法的未来终端价在 20~50 万。不进医保的话,对中国人民还是比较沉重的负担。

3. 肿瘤新生抗原疗法面临的挑战

3.1. 申报注册的不确定性

目前细胞疗法是按照技术申报,还是药品申报还没有定论。似乎前段时间的“双轨制”也有被否的倾向。基于新生抗原的疗法都是非常个性化的,如果按照药品申报,每批的细胞活性检测等,还需要摸索更合适宜的检测方法,

3.2. 专利壁垒的挑战

这类疗法专利布局似乎可能更多在肿瘤新生抗原的算法,细胞培养的生产工艺等方面进行。但软件方面的东西国外有一些开源的模板,国内做的更多的是如何优化,这些专利上如何规避。细胞设计和生产方面的专利布局,看看现在 CAR-T 疗法就知道。如果未来的 TIL 疗法获批,估计竞争者也跟现在的 CAR-T 一样。

3.3. 有价值的新生抗原筛选难度大

目前用于鉴定 T 细胞新表位的最佳建立和最有希望的工具是用于预测 MHC / HLA 结合亲和力的软件算法。然而,使用当前的 MHC / HLA 结合预测存在一些挑战。文章前面的篇幅有提到,测出来的几万个突变,到最后能用的预测的新抗原只有两位数,再到临床上真正产生免疫反应的抗原可能只有几个或者没

有。预测的新生抗原在实际临床应用中，可能十分骨干。

3.4. 肿瘤的异质性难以解决

肿瘤治疗最头痛的问题就是异质性的问题，比如把一块肿瘤切成 16 部分，每块突变的基因可能只有 5% 的重合。所以从最开始的获取肿瘤患者的局部肿瘤组织来预测这个患者的新生抗原，可能本身就存在很大的悖论。更别说利用 1-2 个特定的新生抗原做成 TCR-T，来实现对实体瘤组织的全部识别和杀伤，还不考虑肿瘤微环境的耐受和浸润问题。

3.5. 费用昂贵

基于新生抗原的疗法本身就是高度定制化的治疗方法，从最开始的基因测序，到序列设计，到验证，再到最终的生产，全都是个性化的，因此最终的治疗成本会非常的高昂。究竟会有市场方面，仍然是最大的挑战。

4. 崛起的新生抗原疗法

与检查点抑制剂等经验丰富的疗法相比，新抗原疫苗在癌症免疫治疗领域仍然很新。虽然在本世纪初有研究证明了免疫系统和新抗原之间的关系，但人类研究才刚刚起步。

2015 年，首个使用新抗原疫苗的人类临床试验公布了试验结果。该研究招募了 3 名黑色素瘤患者，每位患者接种一种以树突状细胞为载体的疫苗。结果表明，这些新抗原的释放刺激了更多 T 细胞的产生。这表明疫苗能够提醒免疫系统，对需要攻击

的癌细胞做出反应。

2017 年，另外两项研究发表了关于检测新抗原疫苗对人类有效性的试验结果。Neon Therapeutics 公司的两位联合创始人 Nir Hacohen 和 Catherine Wu 帮助进行了其中一项研究。在这项研究中，6 名黑色素瘤患者接种了一种由多达 20 种新抗原组成的肽基新抗原疫苗。在 2.5 年内，其中 4 名患者的癌症痊愈。其余 2 名患者在接受检查点抑制剂的额外治疗后，癌症痊愈。

在 2017 年的另一项研究中，德国美因茨约翰内斯古腾堡大学（Johannes Gutenberg University of Mainz）研究人员、癌症治疗公司 BioNTech 创始人兼首席执行官 Ugur Sahin 利用 RNA 分子研发疫苗，每种疫苗都含有 10 种新抗原混合物。这些疫苗用于 13 名黑色素瘤患者。在 12-23 个月内，8 名患者摆脱了癌症，一名患者在接受检查点抑制剂治疗后病情好转。

到目前为止，业内只进行了小规模 1 期临床试验，主要集中在高突变癌症，如黑色素瘤、脑胶质瘤。随着制药公司加紧进行更多的第二阶段试验，证明各自疫苗的有效性，这一领域将成为更大的研究重点。

从全产业链来看这项技术：

➤ 早期的新生抗原筛选及排序：

需要基因测序公司，偏服务类型；

➤ 新生抗原的优化，

生物信息型公司，需要数据统计人才结合免疫学背景

➤ 序列的设计

需要新药研发的公司，有 mRNA、多肽、细胞 CAR 等技术
研发经验

➤ 疗法的生产

需求这类技术 CDMO 公司，无论是多肽还是 mRNA 还是细
胞治疗，生产难度都很大

随着这一疗法的兴起，也涌现了一批创业的公司。这些公司
相比于其他新药研发公司，显得背景更加的多样。有的归类为基
因测序公司，有的归为 AI 大数据公司，有的为一线临床医院的
医生，有的为 CRO 公司。

在我们看来，这个赛道可能是创新药公司里面最需要广泛
合作的公司，没有哪个单独的公司能 handle 这么多的难题，拥
有这么多样化背景的人才。也许正因为如此，也许跑出来做的最
好的头部公司具有高高的壁垒，让其他公司望尘莫及。

参考文献：

【1】 Yarchoan, Mark, et al. "Targeting neoantigens to augment antitumour immunity."
Nature Reviews Cancer 17.4 (2017): 209.

【2】 Sahin, Ugur, et al. "Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific
therapeutic immunity against cancer." Nature 547.7662 (2017): 222.

【3】 Carreno, Beatriz M., et al. "A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells." *Science* 348.6236 (2015): 803-808.

【4】 Yadav, Mahesh, et al. "Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing." *Nature* 515.7528 (2014): 572.

【5】 Sahin, Ugur, and Özlem Türeci. "Personalized vaccines for cancer immunotherapy." *Science* 359.6382 (2018): 1355-1360.

【6】 Ott, Patrick A., et al. "An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma." *Nature* 547.7662 (2017): 217.

【7】 Hu, Zhuting, Patrick A. Ott, and Catherine J. Wu. "Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer." *Nature Reviews Immunology* 18.3 (2018): 168.

免责声明

本报告仅供智银资本（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司 <http://www.sz-zhiyin.com/> 网站刊载的完整报告为准。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。