

用于癌症治疗的mRNA疫苗递送策略

张华桂[†], 张皓渊[†], 徐柏龙, 刘惠玉^{*}

北京化工大学, 有机无机复合材料国家重点实验室, 北京 100029

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: liuhy@mail.buct.edu.cn

2024-06-21 收稿, 2024-08-21 修回, 2024-09-09 接受, 2024-10-17 网络版发表

国家自然科学基金(22325801, U21A2085, 52302342)、国家生物药技术创新中心“揭榜挂帅”技术攻关项目(NCTIB2022HS01016)、北京市科技新星计划(20220484168)和中央高校基本业务费(buctrc201915)资助

摘要 mRNA癌症疫苗是一种新兴的癌症免疫治疗工具, 通过递送编码肿瘤特异性抗原的mRNA来激活患者的抗肿瘤免疫应答, 展示出较传统疗法更高的疗效和更低的毒性. 然而, 其临床应用的关键在于靶向递送系统的设计, 这不仅能提高治疗效果, 还能实现个体化精准治疗. 本综述系统评述了mRNA癌症疫苗的靶向递送策略, 涵盖基于生物源性、有机、无机及杂化纳米材料的多样化载体设计, 分析了各类递送系统的优缺点, 探讨了不同给药途径对靶向效果的影响, 以及mRNA控释策略在提高靶向性中的作用. 此外, 本文还阐述了mRNA癌症疫苗的作用机制和发展现状, 剖析了靶向递送面临的挑战, 并展望了其临床转化前景. 通过审视靶向策略的设计和应用, 本综述旨在为mRNA癌症疫苗的进一步发展提供参考.

关键词 癌症, mRNA疫苗, 纳米粒子, 药物递送, 代谢

癌症作为一种复杂的慢性疾病, 其治疗周期长、难度大, 严重威胁着我国近千万人口的生命健康^[1]. 尽管传统治疗方法如手术切除、化疗、放疗, 以及一些新兴的技术手段如光疗^[2,3]、声动力疗法^[4,5]在一定程度上能够控制癌症进展, 但这些方法往往疗效有限, 且伴随严重的毒副作用, 难以满足日益增长的精准医疗需求^[6].

免疫疗法因其不良反应较少、药物开发周期短、可产生免疫记忆以及疗效显著等特性, 已成为癌症治疗领域的前沿策略^[7]. 其中, 癌症疫苗以其靶向性、低毒性、宽泛的治疗窗口及持久的免疫记忆等优势, 被认为是最具潜力的癌症免疫治疗手段之一^[8]. 核酸疫苗由于安全性高、制备流程简单快捷, 在癌症疫苗研发中占据重要地位^[9].

信使RNA(messenger RNA, mRNA)疫苗作为核酸疫苗的一种, 可通过编码抗原、抗体和免疫调节分子

直接或间接地调控肿瘤细胞及其微环境, 从而发挥治疗作用^[10]. 在癌症治疗中, mRNA疫苗具有多重优势: (1) mRNA的半衰期短, 生物安全性和相容性良好, 有效避免了持续抗原暴露所导致的T细胞耗竭问题^[11]; (2) mRNA疫苗可诱导或增强抗肿瘤免疫反应, 编码肿瘤相关抗原或特异性抗原, 实现肿瘤个性化精准治疗^[12]; (3) 与DNA疫苗或基于病毒载体的疫苗相比, mRNA疫苗仅在细胞质中发挥作用, 无需整合至宿主基因组, 避免了潜在的基因插入突变风险^[13].

然而, mRNA疫苗在癌症治疗中的临床应用仍面临诸多挑战, 主要包括mRNA的不稳定性、潜在的自身免疫原性以及体内递送效率低等^[14]. 近年来的研究表明, 设计合理有效的mRNA递送策略可以很好地解决这些问题. 基于此背景, 本综述首先阐述了mRNA疫苗的作用机制, 继而提出了当前mRNA疫苗递送面临的主要挑战. 随后, 我们系统梳理和总结了现有mRNA

引用格式: 张华桂, 张皓渊, 徐柏龙, 等. 用于癌症治疗的mRNA疫苗递送策略. 科学通报, 2025, 70: 27–43

Zhang H, Zhang H, Xu B, et al. mRNA vaccine delivery strategies for cancer therapy (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 27–43, doi: [10.1360/TB-2024-0670](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0670)

递送体系和递送方式,最后对mRNA疫苗未来发展的挑战和机遇进行了展望. 本文旨在为mRNA癌症疫苗的进一步研究和临床转化提供参考和启示.

1 mRNA疫苗

1.1 mRNA疫苗作用的分子机制

mRNA是一种单链核糖核酸分子,自1961年首次被发现以来^[15], mRNA作为遗传信息的传递者和蛋白质生物合成的直接模板,其关键作用已被广泛认可. 1990年, Wolf^[16]等人的开创性研究首次展示了将外源mRNA注射到小鼠骨骼肌细胞可诱导目标蛋白质的表达,为mRNA技术在疫苗研发领域的应用奠定了理论基础. mRNA疫苗的作用机制涉及复杂的细胞外过程(图1)^[17]. 其核心步骤包括: (1) 细胞摄取: mRNA疫苗通过内吞作用被抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)摄取进入细胞质. (2) 蛋白质合成: 进入细胞的mRNA分子利用宿主细胞的翻译机制,在核糖体上合成抗原蛋白. (3) 免疫激活: 合成的抗原蛋白通过两条主要途径激活免疫系统: a) 细胞内途径: 抗原蛋白在细胞内被蛋白酶降解为抗原肽. 这些抗原肽随后在内质网中与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)I类分子结合,并被提呈至细胞表面. CD8⁺ T细胞识别MHC I-抗原肽复合物后被激活,诱

导细胞毒性T淋巴细胞应答. b) 细胞外途径: 部分合成的抗原蛋白被释放到细胞外,经过血液循环后被其他APCs内化. 在这些APCs中,抗原蛋白可通过MHC I类或MHC II类分子进行交叉提呈,激活CD4⁺ T细胞,进而促进抗原特异性B细胞的活化,激活体液免疫应答. 此外, B细胞在直接摄取和处理抗原后也能激活CD4⁺ T细胞. 这一系列免疫反应不仅可在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中诱导免疫细胞浸润,还能建立长期的免疫记忆,为持续的抗肿瘤效应提供保障^[18,19].

1.2 mRNA疫苗的开发挑战

mRNA疫苗的临床应用面临诸多挑战, 主要涉及mRNA分子本身的特性及其体内递送效率. 一方面, mRNA的纯化过程、固有的免疫原性以及易被甲基化等因素严重影响其翻译效率. 构建高纯度、高稳定性、免疫原性最小且能被有效翻译的mRNA分子是当前研究的重点之一^[20]; 另一方面, mRNA分子倾向形成复杂的二级或三级结构,严重限制了其跨膜运输和体内递送效率^[21]. 此外, 体内普遍存在的核酸酶可迅速降解未经保护的mRNA, 导致其在APCs摄取前被降解. 因此, 确保mRNA能被有效地被靶细胞摄取,并在胞内保持高活性以实现持续翻译,是提高疫苗效力的关键.

纳米技术的发展为mRNA的高效递送提供了一条全新路径^[22,23]. 当前, 研究人员探索并构建了各种纳米

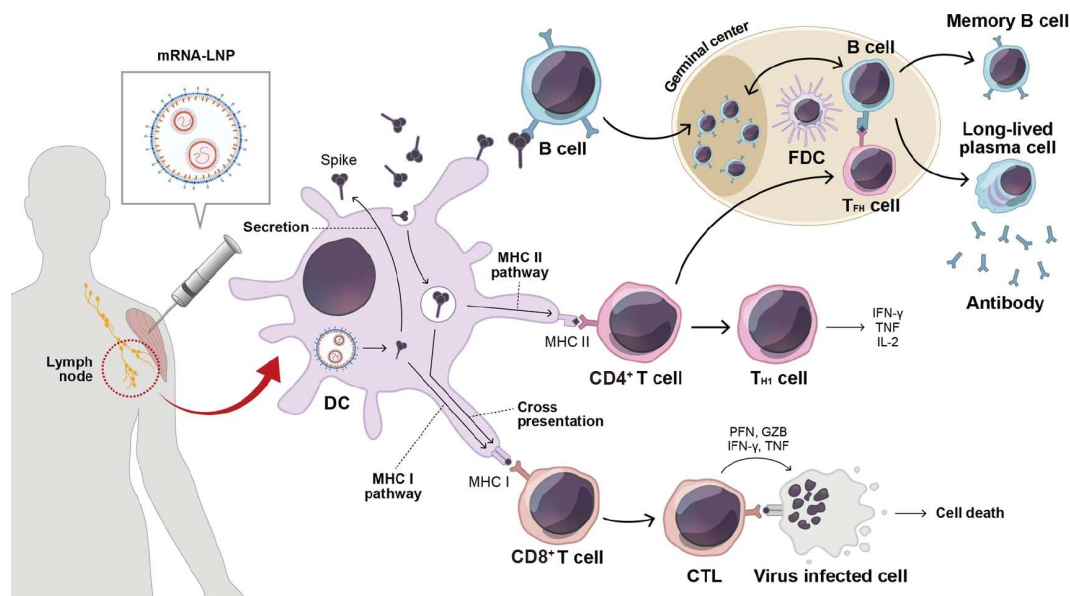


图1 (网络版彩色)基于mRNA的疫苗作用机制^[17]

Figure 1 (Color online) Mechanism of vaccine action based on mRNA^[17]

载体,包括脂质纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNPs)、聚合物纳米颗粒和金属纳米颗粒等,以增强mRNA的稳定性,保护mRNA免受核酸酶降解、提高细胞摄取效率和内质网靶向递送效率^[24]。此外,通过引入功能化基团或生物源性载体,可以进一步提高疫苗的体内循环稳定性、靶向精确性和代谢可控性。不仅如此,具有刺激响应特性的纳米递送体系可响应于体内微环境或通过外场驱动,实现mRNA的可控释放。下文将重点聚焦于mRNA癌症疫苗递送策略的两个核心:递送体系设计和递送方式创新,并探讨其在临床应用中的潜力。

2 mRNA癌症疫苗的递送体系

mRNA癌症疫苗的递送体系研究经历了从传统病毒载体到多样化纳米载体的演变^[25]。随着纳米技术的迅速发展,mRNA疫苗递送策略得到了显著拓展^[26,27]。目前,主要的递送体系可分为两大类:生物源性纳米载体和非生物源性纳米载体。生物源性纳米载体包括树突状细胞(dendritic cells, DCs)、外泌体、肽类和蛋白质等,这些载体通常具有优异的生物相容性。非生物源性纳米载体主要包括LNPs、无机纳米颗粒和聚合物纳米颗粒等,其特点是制备方法相对简单,结构设计灵活。两类载体在mRNA递送和癌症治疗方面均展示出良好的潜力。值得注意的是,近年来杂化纳米载体的发展为克服单一载体的局限性提供了新思路。通过结合不同载体的优势,杂化系统有望显著提升mRNA癌症疫苗的递送效率^[28]。

2.1 生物源性的递送体系

2.1.1 病毒基载体

在mRNA癌症疫苗的早期研究中,病毒载体因其灵活的模块化设计、快速制备特性和低剂量要求等优势,成为核酸递送的首选工具^[29-32]。多种病毒载体,如仙台病毒^[25]和腺相关病毒^[33],已被成功开发用于递送各种治疗性核酸分子。然而,病毒载体的临床应用存在诸多局限性,包括:批量生产困难且成本高昂,存在外源基因组整合进入宿主细胞的风险,和可能引发的宿主排斥。鉴于此,研究人员开发了病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)和非病毒载体^[34-36]。VLPs是由一种或多种病毒结构蛋白自组装而成的空心蛋白纳米颗粒(图2(a)),与传统病毒载体相比,VLPs不含病毒复制所需的核酸成分,因此具有更高的安全性^[37]。Li等人^[38]的研究展示了VLPs在mRNA递送中的应用潜力。他们利

用噬菌体MS2的外壳蛋白作为载体,成功递送了编码前列腺酸性磷酸酶的mRNA,用于前列腺癌的治疗。该策略不仅能有效保护mRNA免受核酸酶降解,还诱导了强烈的体液和细胞免疫反应。主要表现在抗原特异性细胞毒性T淋巴细胞的活化,以及对Th1/Th2免疫反应的平衡调节,展现出延缓肿瘤生长的潜力。

2.1.2 细胞载体

细胞载体作为一种新兴的药物递送策略,在mRNA癌症疫苗研究中展示出独特优势。其中,DCs因其启动和调节免疫反应的关键作用,被认为是极具潜力的mRNA疫苗递送载体^[39]。其优势主要体现在能有效启动和调节免疫反应,可利用患者自身DCs降低免疫排斥反应,同时具有高效的抗原处理和递呈能力。Vik-Mo等人^[40]在临床试验中展示了DCs载体的应用前景,他们将患者自体胶质母细胞瘤干细胞的mRNA转染至自身DCs中,成功诱导了增强的免疫应答,且未观察到明显的自身免疫反应或其他副作用(图2(b))。Anguille等人^[41]进行的一项II期临床试验进一步证实了DCs载体的临床价值。他们利用编码肾母细胞瘤抗体蛋白(Wilms' tumor 1, WT1)的mRNA转染DCs,以缓解急性髓系白血病的复发。实验结果显示,在“≤65岁”和“>65岁”的患者组别中,5年总生存率(overall survival, OS)分别达到69.2%和30.8%,均高于瑞典急性白血病登记处记录的51.7%和18%。此外,研究还表明,长期OS与延迟型超敏浸润性CD8⁺ T淋巴细胞的干扰素- γ ⁺和肿瘤坏死因子- α ⁺ WT1特异性反应呈现相关性,为预防或延迟化疗后白血病复发提供了一种新思路。

然而,基于DCs载体的mRNA疫苗也存在一些短板,例如:(1) DCs功能的变异性:DCs的分化、成熟程度和抗原负载效率会影响T细胞共刺激,可能导致免疫应答减弱,体内外分化中DCs熟化的差异也可能影响其免疫效应^[42,43];(2) 制备过程的复杂性:DCs的体外培养和抗原的离体操作过程繁琐,耗时且成本昂贵,限制了其临床应用中的普及性;(3) 产量和一致性问题:DCs的产量相对较低且存在批次间变异性,制约了DCs载体大规模生产及临床推广。因此,未来研究应考虑如何优化DCs的培养和熟化条件,提高抗原负载效率,并探索自动化制备技术。

2.1.3 外泌体载体

外泌体是一种由细胞分泌的、直径范围在30~150 nm的脂质双层膜包被的细胞外囊泡。这些纳米级结构在细胞间通讯中扮演着关键角色,同时因其优

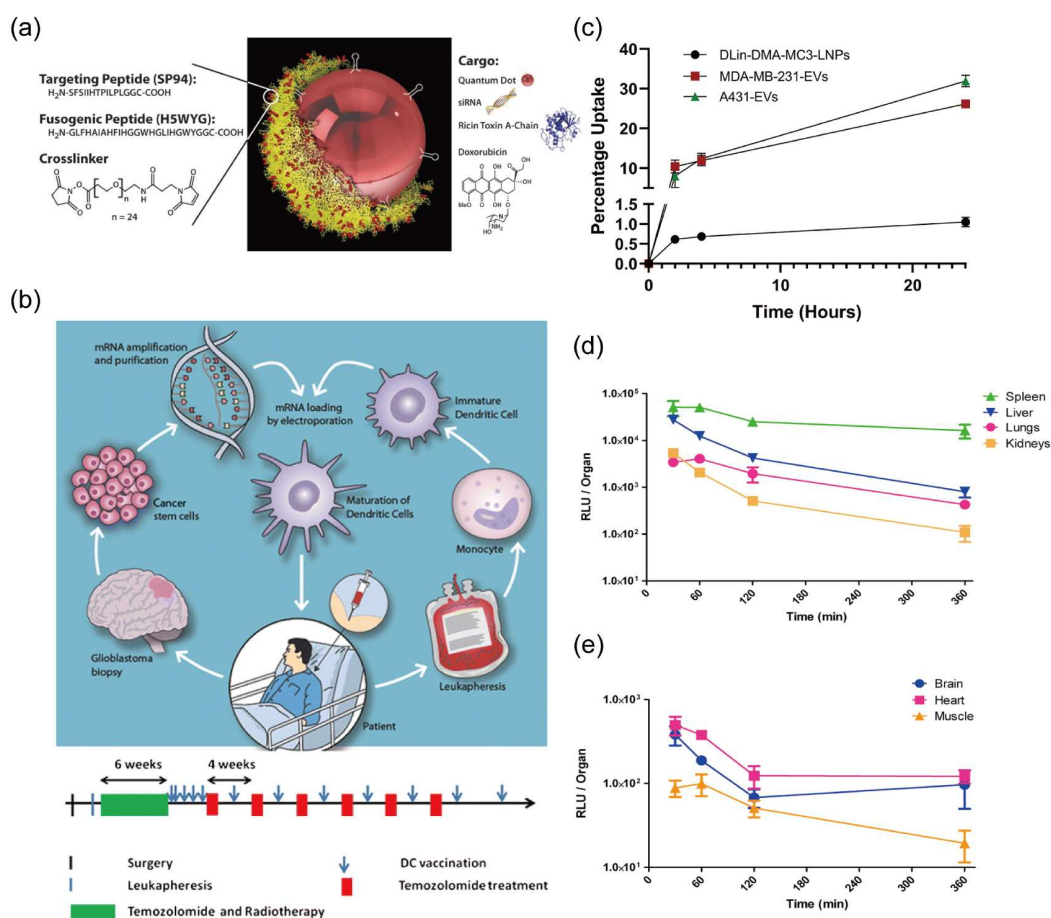


图2 (网络版彩色)生物源性的纳米载体用于mRNA递送. (a) VLP作为载体递送核酸^[37]. (b) 以胶质母细胞瘤干细胞为靶点的DCs疫苗的制备和接种的示意图^[40]. (c) 外泌体递送RNA效率比合成LNPs高几个数量级^[46]. (d, e) 尾静脉注射外泌体复合物随时间的生物分布^[49]. (b) Schematic overview of preparation and inoculation of DCs vaccine targeting glioblastoma stem cells^[40]. (c) Exosomal RNA delivery efficiency is several orders of magnitude higher than that of synthetic LNPs^[46]. (d, e) Biodistribution of in vein-injected Exosome complex via tail vein over time^[49].

异的生物相容性和低免疫原性而成为mRNA递送研究的热点^[44,45]. 外泌体作为mRNA载体的优势体现在: (1) 高效递送: Murphy等人^[46]表明, 相较于LNPs等人工合成的载体, 外泌体的RNA递送效率可提高至少2个数量级(图2(c)). (2) 强免疫应答: 以外泌体为载体的mRNA疫苗可在小鼠体内诱导更强的IgG和IgA免疫反应^[47]. (3) 靶向递送功能: 外泌体可实现体内精准靶向递送, 同时具有逃避免疫系统清除和延长体内循环时间的特性^[48]. 然而, 值得注意的是, 未经修饰的外泌体-mRNA疫苗在肝脏、肾脏和脾脏等器官中存在显著的非特异性积累, 导致靶组织内mRNA浓度低(图2(d),(e)), 影响疗效^[49]. 为解决上述问题, Yang等人^[50]通过将神经胶质瘤靶向肽克隆到外泌体表面的CD47的N末端, 成功构建了胶质瘤靶向性外泌体, 显著提高了胶质瘤细胞对

外泌体-mRNA疫苗的摄取水平和mRNA的翻译效率.

然而, 外泌体的研发起步晚, 当前科学研究主要集中在基础研究. 尽管已有一些突破性的成果和技术相对成熟的公司, 但利用外泌体的治疗市场仍处于起步阶段, 且用于治疗的外泌体必须在能够大规模生产的同时保证高质量. 不仅如此, 外泌体的临床应用还面临成本高昂、细胞培养周期长以及装载效率低等问题. 因此, 优化生产工艺、降低成本以及提升装载效率等方面仍是外泌体核酸载体未来的主要研究热点^[51-53].

2.1.4 功能性肽类和蛋白质载体

肽类和蛋白质因其优异的生物相容性和可设计性, 在多功能mRNA载体开发中展示出巨大潜力. 通过精确调控氨基酸序列, 研究者可灵活设计具有特定功能的载体, 同时精准控制载体尺寸和mRNA包封率^[54]. 细

胞穿透肽(cell-penetrating peptide, CPP)是由约5~30个氨基酸残基组成的短肽序列,能够在不损伤细胞的情况下穿透细胞膜并触发免疫反应,随后被降解^[55]。Ud-hayakumar等人^[56]的研究揭示了含有两亲性RALA基序的CPP对mRNA递送效率的重要性:该基序独特的序列和结构对有效络合mRNA及促进其递送至关重要,而缺乏RALA基序会导致mRNA络合减弱和细胞摄取受损,进而影响其转染DCs和诱导T细胞免疫应答的能力。

鱼精蛋白是富含精氨酸的天然核酸凝聚蛋白^[57],它能中和核酸负电荷、延长循环半衰期,并将核酸浓缩成球状,降低线性mRNA分子的递送难度^[58]。Sebastian等人^[59]的临床研究进一步证实了鱼精蛋白-mRNA疫苗的潜力。研究者采用皮内注射CV9103(一种编码多种肿瘤相关抗原的鱼精蛋白-mRNA疫苗)对肺癌患者进行疫苗接种,结果显示该疫苗具有良好的耐受性,并能够诱导抗原的特异性免疫反应。

肽类与蛋白质载体因其结构和组成的可调控性在提升递送效率和选择性方面展现出显著优势。然而,其对温度、pH和蛋白酶活性高度敏感,导致体内稳定性较差,易被降解。为克服这一局限,分子动力学模拟和人工智能技术应用将为载体设计提供新的思路。包括预测肽/蛋白结构在不同生理环境下的行为,优化氨基酸序列以增强其抗降解能力,模拟载体与mRNA相互作用提高其稳定性。通过这些技术整合,有望设计出新一代肽类和蛋白类载体。

2.2 无机纳米载体

无机纳米材料因其表面性质可调,尺寸可控、多功能和高稳定性等特点,目前是mRNA递送领域的新型候选载体。目前,应用于mRNA递送的无机纳米载体主要包括碳量子点、硅基材料、金纳米颗粒(AuNPs)、硒纳米颗粒(SeNPs)等。这些纳米载体凭借其独特的物理化学性质,在基因治疗、药物递送等领域展示出巨大潜力。

碳量子点具有纳米级尺寸、高比表面积和易于进行表面功能化修饰的特性,能够高效递送并保护mRNA。其固有的荧光发射性能使递送过程实现可视化,有助于深入研究细胞内递送机制^[60]。Chen等人^[61]发现两亲性碳量子点(amphiphilic carbon dots, ACDs)可有效将mRNA递送至细胞质。构建的ACDs@萤光素酶(luciferase, Luc)mRNA(mLuc)复合物的转染效率较商用Lipofectamine 2000提高了约20%。静脉注射

ACDs@mLuc后6和24 h的生物发光成像(图3(a))显示该复合物在脾脏具有高效靶向性和表达活性。此外,ACDs负载编码卵清蛋白(ovalbumins, OVA)的mRNA(mOVA)疫苗能促进DCs熟化,激活机体免疫反应,有效抑制肿瘤的生长和复发。

介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN)是硅基载体的典型代表。MSN具有可调控的孔径、高比表面积和大孔容,因此具有优异的药物负载能力。此外,MSN稳定的结构、良好的热稳定性和化学惰性可防止药物在递送过程中意外泄漏,而颗粒表面丰富的羟基基团为进一步功能化修饰提供了结合位点^[62,63]。Zhang等人^[64]开发了一种MSN-mRNA皮下递送系统,通过引入蛋白激酶抑制剂C16,显著提高了mRNA的体内翻译表达水平。在预防性小鼠胸腺瘤EL4细胞(E.G7-OVA)肿瘤疫苗接种模型中,该递送系统展现出令人鼓舞的治疗效果。实验结果表明,接受C16或C16@MSNs共递送的小鼠中,肿瘤发生显著延迟,且80%接受疫苗免疫的小鼠在研究期间未出现肿瘤生长迹象,有力证实了该疫苗递送系统在预防性抗肿瘤策略中的有效性。此外,Hu等人^[65]使用介孔二氧化硅荧光纳米球(mesoporous silica fluorescent nanospheres, MFNs)装载编码癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)的mRNA,构建新型疫苗体系。将MFNs@CEAmRNA疫苗与DCs共培养,熟化DCs(CD11⁺和CD40⁺)的比例从34.9%±1.3%显著提升至57.4%±1.5%,揭示了该疫苗体系在有效诱导DCs熟化和激活免疫反应方面的潜力。

AuNPs和SeNPs的形状、结构和大小可以通过制备方法进行调控,进而影响其细胞毒性、生物分布和体内代谢。然而,这类纳米颗粒分散性较差,往往需要表面修饰改善其分散性并将其功能化。Yeom等人^[66]基于AuNPs-DNA偶联物,通过携带编码抑制肿瘤生长的促凋亡因子BCL-2的相关X蛋白(BAX)的mRNA,设计了一种BAX-mRNA递送体系。研究发现,在小鼠移植瘤模型中,注射该偶联物能够实现mRNA的高效递送和表达,进而诱导细胞凋亡,抑制肿瘤生长(图3(b))。Maiyo和Singh^[67]利用SeNPs优异的抗肿瘤能力,构建了功能化SeNPs-mRNA复合物,并巧妙整合了叶酸(folic acid, FA)靶向片段。体外实验中Luc的高效表达证明了该复合物具有递送mRNA的潜力,FA靶向片段的加入能提升叶酸受体阳性细胞对复合物的摄取(图3(c))。

尽管无机纳米颗粒在核酸递送领域的研究历程相

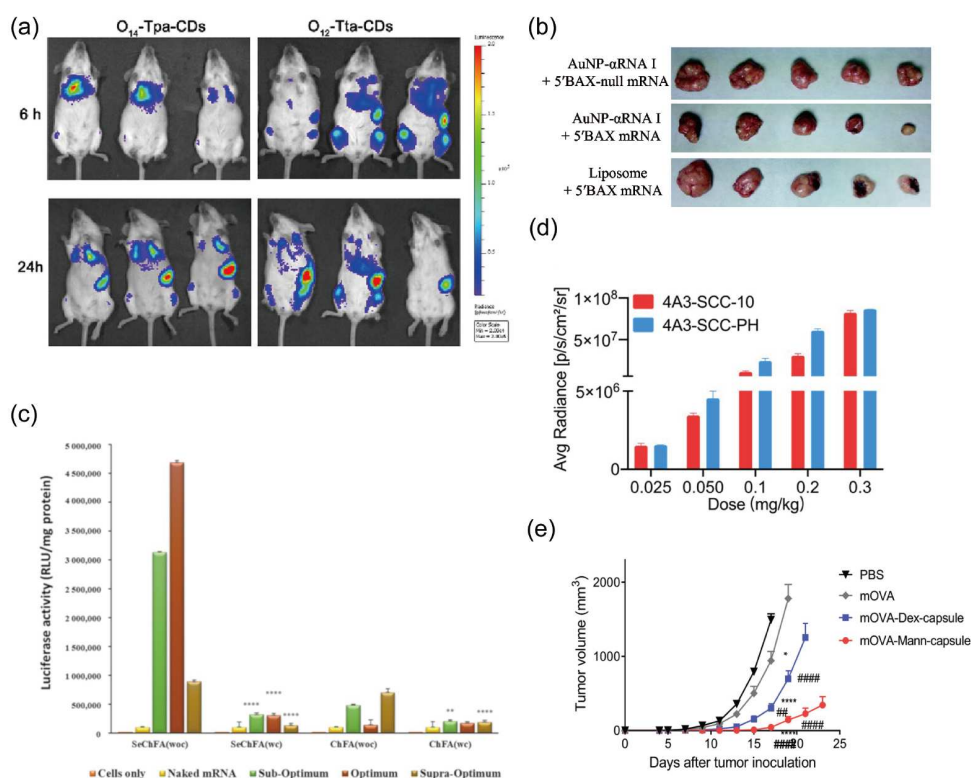


图3 (网络版彩色)无机、有机纳米递送体系下mRNA疫苗的生物学应用. (a) 静脉注射ACDs@mLuc 6和24 h后小鼠的生物发光成像^[61]. (b) 通过递送AuNP偶联BAX mRNA延缓肿瘤生长^[66]. (c) SeNPs-mRNA复合物修饰叶酸后的Luc表达^[67]. (d) 可电离脂质在肝脏中高效递送mRNA^[75]. (e) 负载mOVA的糖胶囊的抗肿瘤功效^[89]

Figure 3 (Color online) Biological applications of inorganic and organic nanodelivery systems for mRNA vaccines. (a) Bioluminescence imaging of mice 6 and 24 h after the intravenous injection of the ACDs@mLuc^[61]. (b) Retardation of tumor growth by delivery of AuNP-conjugated BAX mRNA^[66]. (c) Luc expression in folic acid modified by SeNPs-mRNA complex^[67]. (d) Ionizable lipids deliver mRNA efficiently in the liver^[75]. (e) Antitumor efficacy of mOVA-loaded sugar-capsules^[89]

对较短,但其易于保存的优势增强了其实际应用的可行性.利用无机纳米颗粒的固有特性和药物负载能力,可协同mRNA,增强其转染与表达效率.此外,通过联合其他癌症治疗策略,可进一步提高基于无机纳米颗粒的mRNA癌症疫苗的整体治疗效果.目前,提高无机纳米载体的长期生物安全性,验证其体内代谢和清除机制,以及优化载体设计以提高mRNA的装载效率和靶向递送能力等,仍是研究者努力的重要方向.

2.3 有机纳米载体

2.3.1 脂质纳米颗粒

LNPs作为mRNA疫苗的关键递送系统,在2019年新冠病毒感染治疗中发挥了重要作用.其凭借优异的稳定性和高度可塑性,在病毒感染治疗中取得卓越成效,成为当前制药行业最具前景的药物递送载体之一^[68].

尽管LNPs-mRNA疫苗的具体内化机制尚未完全阐明,但普遍认为LNPs主要遵循经典的内吞途径,即通过早期内体-晚期内体-溶酶体的路径释放mRNA并激活免疫反应,最终被酶降解^[69].然而,仅有少量(1%~4%)LNPs能够实现溶酶体逃逸,这一低效的内体逃逸过程是LNP-mRNA疫苗设计与研发面临的主要挑战之一.此外,由于LNPs本身缺乏靶向功能,实现精准的组织 and 细胞靶向性也是一个关键难题.值得注意的是, LNPs-mRNA复合物进入体内后倾向于与载脂蛋白E结合,随后被靶向运输到肝脏,导致其在非肝组织中递送效率较低^[70].

为解决这些问题,研究者提出了基于可电离阳离子脂质的器官靶向策略,旨在选择性地提高LNPs对肝脏、肺和脾脏等特定器官的递送效率,同时降低对非靶器官的毒性^[71~74].例如,Chen等人^[75]设计了一种可电离脂质-mLuc复合物,该复合物在低pH环境中带正

电荷,能与带负电荷的内体膜相互作用,促进内体逃逸,从而显著提高递送效率(图3(d)).另一项创新研究中,Cai等人^[76]通过在脂质中掺入硫酮醛,筛选出一种活性氧响应型可降解LNPs,该载体可在肿瘤细胞中选择性释放mRNA,展示了良好的靶向治疗效果。

然而, LNPs在实际应用中仍存在易氧化降解、粒径分布不均一、储存困难和长期稳定性欠佳等问题,严重制约了其大规模工业化生产的可行性^[77].因此,深入探究LNPs-mRNA疫苗的内化、内体逃逸机制以及其在生物体的分布规律,对于进一步提升其安全性、治疗效果及临床转化潜力具有重要意义。

2.3.2 聚合物纳米颗粒

聚合物载体因其多样的结构功能,强稳定性和易功能化等特性,为实现mRNA递送提供了灵活的平台.通过调控聚合物结构、改善内化途径和促进内体逃逸,可以显著提高聚合物-mRNA复合物的递送效率^[78].

聚合物结构调控的主要策略包括:平衡聚合物的电荷密度和摩尔质量、调节化学结构、控制拓扑结构以及引入刺激响应基团等.目前,促进聚合物-mRNA疫苗逃避内体降解主要有两种策略:(1)引入具有高pH缓冲能力的聚合物或官能团,如表面富含氨基的聚乙烯亚胺(polyethylenimine, PEI),此类材料可通过提供高密度的正电荷,强化mRNA的复合稳定性,并提高其内体逃逸能力^[79];此外,在载体中引入组氨酸或咪唑基团也可以提高聚合物的内体逃逸效率^[80,81]。(2)结合可以促进聚合物系统实现内体逃逸的分子.例如,Lou等人^[82]采用pH敏感的融合肽GALA修饰mOVA-聚合物,体外实验结果表明,该策略可有效提高巨噬细胞和DCs中mRNA的转染水平.GALA肽通过促进吞噬体膜破裂,增强mRNA的内化和胞质释放,进而促进OVA特异性T细胞的活化和熟化。

PEI是一种经典的阳离子聚合物,包括直链和支链两种形式,被广泛应用于mRNA递送研究^[83].然而,PEI的安全性较差,其潜在的细胞毒性可能引发细胞坏死、凋亡和炎症反应.此外,PEI的高密度阳离子电荷和缺乏可生物降解的化学键,导致其生物相容性欠佳.针对这些问题,研究者通过在PEI中引入可生物降解键以及进行化学修饰,有效提高了其生物相容性.例如,Li等人^[84]通过将氟烷烃接枝的PEI(F-PEI)与编码肿瘤抗原的mRNA简单混合,构建了氟化聚合物mRNA纳米疫苗平台.该疫苗能有效促进DCs对mRNA的摄取效率,激活Toll样受体4信号通路,进而诱导DCs熟化并触

发有效的抗原呈递机制.在与免疫检查点抑制剂协同治疗策略下,MC38荷瘤小鼠的生存率可提升至50%.Ren等人^[85]开发了一种维生素E琥珀酸酯修饰的PEI 1.8 k共聚物(PVES)自组装聚合物胶束.体外实验显示,PVES可将mRNA转染到多个细胞系中,且转染效率远高于PEI 25 k,并显示出更低的细胞毒性.在体内诱导免疫应答的研究中,经新型冠状病毒S蛋白的受体结合域肽段刺激二次免疫后的小鼠,PVES/mRNA组CD8⁺ T细胞表达的IFN- γ 和CD4⁺ T细胞表达的白细胞介素(Interleukin, IL)-4水平明显高于对照组,证实了该疫苗在降低聚合物细胞毒性的同时,发挥了显著的免疫治疗作用。

除阳离子聚合物外,多糖类材料如壳聚糖、甘露聚糖、葡聚糖、菊粉和支链淀粉等,因其良好的生物降解性、高生物相容性、优异的亲水性和易于化学修饰的特性,为按需设计mRNA递送载体提供了有利条件^[86-88].Son等人^[89]利用酿酒酵母来源的甘露聚糖构建了糖基胶囊作为mRNA载体,该载体能促进小鼠肿瘤模型中DCs的活化、抗原翻译和呈递过程.通过引发抗原特异性CD4⁺、CD8⁺ T细胞反应,实现了对肿瘤细胞的精准杀伤,从而在体内治疗中展现出对肿瘤生长的显著抑制作用(图3(e)).

和其他载体类似,尽管有机mRNA载体在药物递送领域展现出巨大潜力,但仍面临递送效率、靶向性、稳定性和免疫原性等挑战.未来研究方向将集中于开发智能响应型载体、应用生物仿生设计、利用人工智能辅助优化、研发长效递送系统以及构建多功能复合递送平台等领域,不断创新和优化,为个性化治疗提供有力支持。

2.4 杂化复合递送体系

mRNA递送载体的多样性使得不同种类的mRNA递送载体在应用时展现出独特的优势与局限性(表1).为克服单一载体系统的固有缺陷,研究者开发了杂化复合递送体系,通过整合各种材料的优点^[28],显著提高了mRNA递送的稳定性和效率^[90].

以无机-有机杂化系统为例,MSNs作为一种典型的无机载体,具有可控的孔径和大比表面积,但其生物降解性低,功能化不足.为此,Shin等人^[91]开发了一种PEI修饰的MSNs递送平台,并通过递送编码IL-2的mRNA用于体内局部免疫治疗.该杂化颗粒能将mRNA成功递送至目标细胞,诱导CD8⁺ T细胞和自然杀伤细胞增殖,刺激免疫原性癌细胞的死亡,显著抑制

表1 不同类型mRNA癌症疫苗的递送体系及其特征

Table 1 Delivery systems and characteristics of different types of mRNA cancer vaccines

载体种类	载体成分	优势	劣势	参考文献
病毒样颗粒	噬菌体MS2外壳蛋白、噬菌体PP7外壳蛋白	无外源基因组整合风险和潜在的宿主排斥问题	储存条件严格、免疫原性低、组装困难	[38,97]
细胞	树突状细胞	基本不会引发自身不良免疫反应, 具有启动免疫、控制和调节免疫反应类型的能力	制备耗时、成本高、产量低	[40,41]
外泌体	树突状细胞、成纤维细胞、肿瘤细胞分泌的外泌体	低免疫原性、高生物相容性	大规模生产困难	[50,98,99]
功能成分	细胞穿透肽、鱼精蛋白	能中和核酸的负电荷、提高疫苗循环半衰期	稳定性较差, 容易降解	[56,59]
无机纳米颗粒	碳点、二氧化硅纳米颗粒、金纳米颗粒、硒纳米颗粒	形状、结构和大小可调控, 易于保存	体内代谢问题, 研究起步较晚	[62~67]
脂质纳米颗粒	阳离子脂质、可电离脂质	优越的稳定性和可塑性	易氧化降解、粒径不均一、难储存	[75,76]
聚合物纳米颗粒	聚乙烯亚胺、壳聚糖、葡聚糖、菊粉、支链淀粉甘露聚糖等多糖	良好的生物降解性、生物相容性、亲水性和改性能力	合成时影响因素多, 具有潜在的细胞毒性	[84~89]

小鼠肿瘤生长, 延长总体生存期。

而在脂质-聚合物复合递送系统中, 阳离子聚合物表面过量的正电荷可能导致在体内的毒副作用, 而LNPs虽具有很好的生物相容性, 却易于被机体代谢清除^[92]。为克服这些局限性, 研究者提出了脂质-聚合物复合纳米颗粒的创新概念, 旨在整合两者的优势并弥补各自不足^[93]。例如, Perche等人^[94]开发了一种由PEI和脂质组成的杂化复合体系, 与单独使用PEI相比, 该系统显著降低了细胞毒性, 同时实现了更高的转染效率, 有效平衡了安全性和递送效率。Zhang等人^[95]用胆固醇修饰的阳离子亲水性抗菌肽DP7-C, 对阳离子脂质N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基铵甲基硫酸进行优化。该复合体系通过小窝蛋白和网格蛋白依赖性内吞途径, 显著提高了mRNA在DCs中的转染效率。Yin等人^[96]设计了一种新型PEI与氧化石墨烯水凝胶复合的杂化递送体系, 该体系不仅有效地保护了mRNA免受降解, 实现了高效转染, 还能显著提升抗原特异性T细胞水平, 为mRNA递送和免疫激活提供了新的研究方向。

整体看, 复合递送体系在克服单一载体局限性方面具有显著优势, 但如何优化复合体系不同组分的比例和结构以获得最佳性能, 是否能实现制备工艺的可控性和可重复性仍是值得关注的问题。

3 mRNA癌症疫苗的递送路径

在mRNA癌症疫苗的研发过程中, 递送策略的优

化对确保疫苗的有效性至关重要。这不仅需要设计选择合适的载体系统, 还包括确定最佳给药途径和控释策略。具体而言, 不同的给药方式对LNPs-mRNA制剂在生物体内的器官分布模式、基因表达动力学和治疗效果具有显著影响^[18,100]。因此, 在设计mRNA癌症疫苗时, 必须综合考虑载体选择与给药路径的协同优化, 以最大化实现治疗效能。

3.1 给药途径的选择与优化

纳米颗粒疫苗的给药方式已被证明可以有效调节抗原表达和诱导免疫反应^[101]。常见的癌症疫苗给药方式主要包括直接给药方法如淋巴结内注射、肌肉注射、肿瘤内注射、静脉注射、皮下注射和皮内注射等。此外, 还探索了包括鼻内给药等无创给药方式(图4)^[14]。这些给药策略的选择与优化, 将有助于实现疫苗抗原在目标部位的高效定位与释放, 进而激发更为强烈的免疫应答。

皮内和皮下注射是常用的mRNA给药途径, 注射部位的APCs容易摄取mRNA, 引起局部免疫反应, 因此单次治疗通常采用较低剂量, 需要通过点注射或多次注射以达到理想效果。皮内注射途径能有效地激活皮肤DCs和APCs。Wang等人^[102]的研究证实, 聚乙二醇修饰的LNPs-mRNA疫苗经皮下注射, 能优先被小鼠淋巴结的DCs摄取。该疫苗通过脂质包裹磷酸钙核心, 负载编码酪氨酸酶相关蛋白2的mRNA, 并引入甘露糖靶向配体, 显著提高了淋巴结中DCs对疫苗的摄取效率。

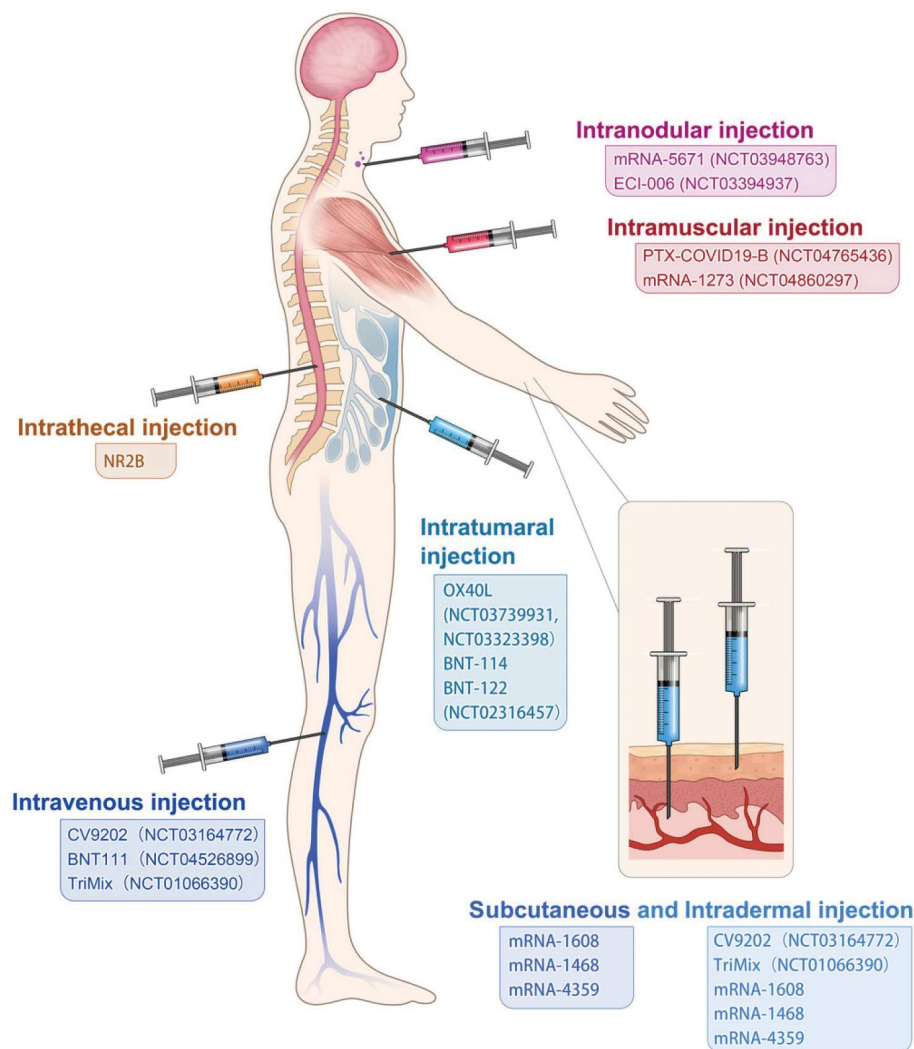


图4 (网络版彩色)mRNA疫苗的不同接种方式^[14]。该示意图展示了多种给药途径和应用实例。给药方式包括: 结内注射(intranodular injection), 在颈部淋巴结处进行, 用于mRNA-5671和ECI-006等药物; 肌肉注射(intramuscular injection), 在上臂肌肉中进行, 常用于PTX-COVID19-B和mRNA-1273等疫苗; 鞘内注射(intrathecal injection), 直接作用于脊髓周围, 用于NR2B等药物; 瘤内注射(intratumoral injection), 针对特定肿瘤部位, 如图中腹部所示, 适用于OX40L和BNT-114等药物; 静脉注射(intravenous injection), 在腿部静脉中进行, 用于CV9202、BNT111和TriMix等药物; 皮下注射(subcutaneous injection)和皮内注射(intradermal injection), 在皮肤层进行, 适用于多种mRNA药物如mRNA-1608、mRNA-1468等。
Figure 4 (Color online) Different strategies for the administration of mRNA vaccines^[14]. The scheme illustrates various drug delivery routes, along with their application examples. Intranodular injection is administered at the cervical lymph nodes for mRNA-5671 and ECI-006 drugs. Intramuscular injection is conducted in the deltoid muscle of the upper arm, commonly utilized for vaccines such as PTX-COVID19-B and mRNA-1273. Intrathecal injection targets the area surrounding the spinal cord for medications like NR2B; intratumoral injection focuses on specific tumor sites, exemplified in the abdominal region of the figure, suitable for OX40L, BNT-114, and other therapeutics. Intravenous injection occurs within the veins of the leg and is employed for treatments including CV9202, BNT111, and TriMix; subcutaneous and intradermal injections are performed at varying skin layers to accommodate a range of mRNA therapies such as mRNA-1608 and mRNA-1468.

相较于皮内和皮下注射途径, 肌肉注射适合大剂量mRNA疫苗的递送。在降低注射部位局部反应的同时, 促进了mRNA疫苗在体内的系统性吸收与分布^[103]。然而, 大粒径和电荷分布不平衡可能会降低疫苗递送效率, 因此该策略对纳米颗粒的物理特性, 例如粒径大小和电位等严格控制。

借助黏膜免疫, 鼻内给药是一种新兴的无创疫苗接种方法^[104]。经鼻给药的mRNA可到达周围淋巴结的APCs, 刺激免疫反应。在一项采用鼻内递送mRNA疫苗的研究中^[105], 研究人员发现PEI显示出强大的黏膜佐剂活性, 可促进鼻内mRNA疫苗的递送效率。他们将环糊精(CD)与PEI偶联得到具有不同CD/PEI比率的CP

(CD-PEI)聚合物,分析了它们作为鼻内mRNA疫苗载体的递送效果,并通过评估其对淋巴结迁移和免疫反应的影响,筛选出优化后的聚合物载体.该载体不仅能显著提升疫苗的体外转染效率,还促进了其向淋巴结的迁移,并通过促进鼻黏膜中大量存在的DCs活化进一步激发有效的免疫反应.相比之下,淋巴结内注射mRNA疫苗虽然能够确保疫苗直接到达淋巴APCs,并由DCs摄取,诱导有效的抗原特异性T细胞反应^[106],但这种给药方式操作繁琐且仅能通过小剂量注射^[18,42].

另一方面,通过静脉注射的mRNA疫苗倾向于靶向肝脏,通过有效转染内皮细胞及肝细胞,促进全身抗体释放,产生适应性免疫反应^[81,107],实现编码蛋白的高表达^[18].然而,静脉给药面临血液中血浆蛋白、酶和机械力等因素的干扰,导致疫苗在血液中的运输受阻^[108].还有研究显示,相较于静脉注射,LNPs-mRNA疫苗通过肌肉注射或皮内注射给药可能展示出更持久的蛋白质表达特性^[42,109],表明了给药途径对疫苗效果的重要影响.综上所述,合理设计疫苗递送路径需要综合考虑递送载体的理化性质、患者自身免疫耐受、癌症类型及阶段特点,灵活调整给药方式、剂量和频率,确保治疗的高效性与安全性.然而,鉴于目前的研究成果和实验进展,实际应用中常需要根据具体情况以及经验采用特定的注射方式,针对具体的癌症治疗体系确定适用的给药方式和递送策略.

3.2 mRNA癌症疫苗控释策略

传统给药方法常会导致血药浓度波动明显,甚至超出有效治疗范围,引发不必要的毒副作用.为提高mRNA的生物利用度和安全性,避免炎症等不良反应,开发刺激响应性控释策略至关重要.鉴于不同癌症类型及其特定病灶区域对治疗手段的差异化需求,充分利用TME(如pH、谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平等)以及外源性物理场(磁场、光场、超声场和热场等)响应性,设计和开发更加高效和智能的mRNA递送系统,已成为当前研究的重要方向.

3.2.1 肿瘤微环境响应

开发能够敏锐响应器官、组织和细胞器内pH、GSH水平变化的mRNA载体是当前的研究热点之一.TME作为肿瘤细胞赖以生存的生态环境,包含周围血管网络、免疫细胞、成纤维细胞、信号分子和细胞外基质等,其特征包括缺氧、酸性pH、内源性过氧化氢积累、GSH水平过高和特定酶过表达.当前,传统肿瘤

给药系统面临体循环不足、靶向效率低、肿瘤组织渗透性差和药物释放不可控等瓶颈问题.因此,TME响应性纳米递送体系作为“智能”药物载体,在TME刺激下,能表现出按需释放载荷的特性,引起了纳米医学领域的广泛关注.Wang等人^[110]开发的pH响应肽载体,能够识别酸性TME和胞内溶酶体酸性环境,将mRNA高效递送至癌细胞中,其转染效率高达74.9%.Irvine课题组^[111]设计了以pH响应性聚合物聚 β -氨基酯(PBAE)为核心,外层包覆双层磷脂的核壳纳米颗粒(图5(a)).PBAE核心在酸性环境中电离溶解,破坏内体膜并释放mRNA,实现内体逃逸.Gong课题组^[112]构建了携带二硫键的GSH响应性嵌段共聚物平台.在细胞质高GSH环境中,载体二硫键与GSH反应,导致阳离子聚合物转化为中性聚合物,促进mRNA释放(图5(b)).这些TME响应性mRNA载体在性能动态调控、增强治疗效果、减少副作用方面展示出显著的优势,预示其在临床应用中的巨大潜力.

3.2.2 外场响应

外场刺激响应性的纳米颗粒在外场刺激下展现出靶向聚集、加速药物释放等动态行为,满足了实际治疗中的应用需求.Badieyan等人^[113]构建的磁性纳米颗粒-脂质复合物,通过外加磁场刺激引导,实现载药磁性纳米颗粒向特定靶向组织积聚,研究结果显示体外磁转染效率是单纯脂质载体的3倍.在光响应的材料递送策略中,光敏剂在被光激活后产生活性氧,触发光化学反应,导致细胞内吞途径中的囊泡破裂,释放其中的大分子到细胞质基质中,实现对靶组织的有效穿透^[114].Jorgensen等人^[115]通过将光敏剂与可生物降解的聚氨基酸载体(如聚-L-赖氨酸、聚-L-组氨酸和聚-L-精氨酸等)结合,构建了mRNA递送平台,评估了该平台对于mRNA定向递送的效果.结果显示这种体系具有很高的生物安全性并实现了有效的靶向递送功能.外场驱动的刺激还包括超声和温度等,Zhao等人^[116]设计了环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽修饰的癌细胞膜包被的碳酸钙纳米颗粒,用于IL-12 mRNA的递送.超声作用下可引起细胞坏死,其诱导的免疫反应与IL-12 mRNA转染协同作用,增强了免疫治疗效果(图5(c)).Li等人^[117]利用pH可激活的近红外II区(NIR-II)响应染料共轭脂质,负载编码绿色荧光蛋白的mRNA(图5(d)).在酸性TME中,脂质质子化后恢复NIR-II吸收特性,NIR-II激光照射下进行光热转化,热效应进一步促进LNPs的形态变化,进而促进内体逃逸,体外实验结果显示其

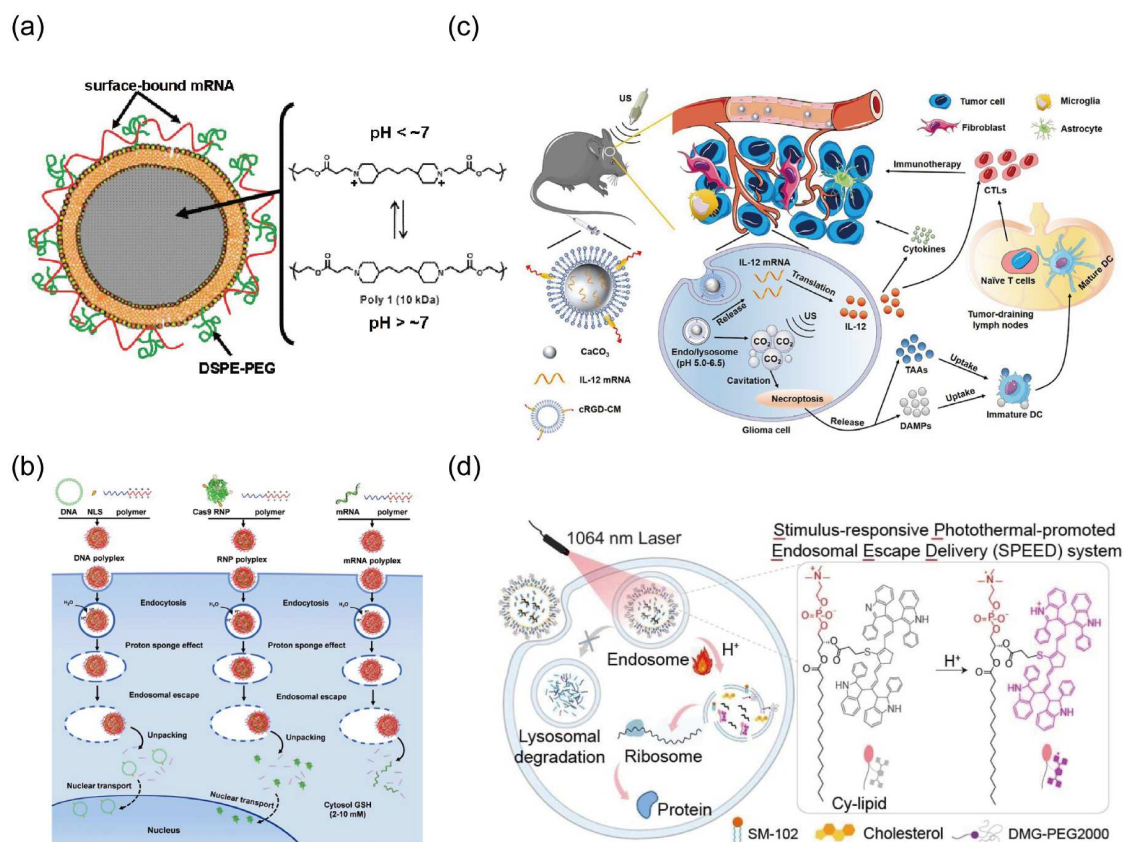


图5 (网络版彩色)mRNA疫苗的控释策略。(a) 脂质包膜的pH响应聚合物纳米颗粒递送mRNA^[111]。(b) 用于递送DNA、RNA的通用GSH响应纳米平台^[112]。(c) 超声响应的仿生碳酸钙纳米颗粒递送 IL-12 mRNA^[116]。(d) 在NIR-II照射下,通过可激活的NIR-II cy-脂质能促进mRNA高效递送的NIR-II LNPs设计示意图^[117]

Figure 5 (Color online) The controlled release strategies for mRNA vaccines. (a) Lipid-enveloped pH-responsive polymer nanoparticles deliver mRNA^[111]. (b) A universal GSH-responsive nanoplatform for the delivery of DNA and RNA^[112]. (c) Ultrasound-responsive biomimetic calcium carbonate nanoparticles deliver IL-12 mRNA^[116]. (d) Schematic illustration of the NIR-II LNPs design to facilitate efficient mRNA delivery via activatable NIR-II Cy-lipid upon NIR-II irradiation^[117]

mRNA翻译表达水平比无光照时提升了约3倍。

4 总结与展望

mRNA疫苗作为新兴的生物技术平台,在疾病预防和治疗领域展示出巨大潜力。其独特优势在于相对简单高效的翻译机制、可调的剂量控制和受控的抗原表达特性,使其能长期有效地刺激免疫反应,在癌症治疗中展现出重要的应用价值。然而,尽管前景广阔,能够预防或治愈癌症的mRNA疫苗仍处于研发阶段。

近年来,纳米技术的快速发展促进了多种高效纳米载体的开发,这些载体能显著增强mRNA的稳定性,保护mRNA免受核酸酶降解,并提高其细胞转染效率^[118],为mRNA疫苗的临床应用奠定了坚实基础。通过功能化修饰,可进一步设计满足实际需求的疫苗载

体,拓宽mRNA疫苗的应用范围^[119]。

基于当前mRNA癌症疫苗的发展现状,以下研究和应用值得进一步探讨。

(1) 优化mRNA疫苗的分子设计: 深化对mRNA分子结构与功能关系的研究,指导mRNA疫苗分子设计。通过优化序列设计、引入化学修饰等手段,提高mRNA的稳定性、翻译效率及免疫原性,确保其在体内能够持久、有效地激发抗肿瘤免疫反应。

(2) 优化设计mRNA疫苗递送载体: mRNA疫苗的递送平台是疫苗设计中的关键环节。尽管现有的递送载体已展现出优越的递送能力,但仍需进一步优化其生物分布和靶向性。通过精细调控递送载体的大小、组成、电荷和疏水性等关键因素,提高载药量,避免mRNA失活与免疫原性排斥反应,开发更加安全、稳

定和高效的mRNA疫苗递送平台。此外,优化载体对APCs的特异性靶向,将显著提高疫苗的生物利用率,确保递送系统能够有效到达肿瘤或特定组织,从而高效刺激免疫反应,增强疫苗的整体疗效。

(3) 探索多模式治疗策略: 鉴于mRNA单一疗法在晚期癌症治疗中的局限性,未来研究应聚焦于多功能mRNA疫苗载体的开发,并探索mRNA疫苗与其他癌症治疗手段的联合使用,以实现多重攻击肿瘤的协同效应,提高治疗效果^[120,121]。这种联合治疗策略有望增强抗肿瘤免疫反应,从而在控制癌症进展方面取得更好的疗效。然而,需注意mRNA疫苗可能出现的提前泄漏、失活或产生拮抗、抑制作用等问题,应合理设计联合治疗策略以确保协同增效。

(4) 发展个体化治疗策略: 鉴于临床中不同患者对mRNA疫苗的反应存在个体差异,影响药物的疗效。因此,个体化治疗是解决mRNA疫苗在临床应用中面临的异质性问题、提升疗效和安全性的关键策略,同时也是mRNA疫苗未来的发展方向^[122]。针对患者的独特基因信息、肿瘤类型及其特异性生物标志物、病情特征和生活方式等多个因素,量身定制个性化的治疗方案,有望为患者提供更加精准、有效的治疗选择,改善生活质量,提升预后效果。然而,个体化治疗也带来了技术上的挑战,包括如何快速筛选并验证个性化抗

原、如何在临床中实现高效大规模定制化生产等。因此,未来研究也需要进一步优化个性化治疗的流程,开发高效的个性化抗原预测算法和生产体系,以满足临床需求。

(5) 建立临床转化评价体系: 目前,mRNA疫苗研究多基于小鼠模型,限制了对疫苗在人体中实际效果的全面理解。为推动临床转化,需采用多角度、多模型的方法评价疫苗的免疫原性、安全性以及在不同人群中的反应差异。未来研究中,除了利用小鼠等常规动物模型外,还应引入更加接近人体生理状态的大动物模型、类器官模型或人源化小鼠模型来模拟人体免疫反应。开展全面的临床试验,有助于加速疫苗的临床应用,为后续研究提供重要案例和数据支持。然而,临床转化还面临着生产工艺的规模化和标准化挑战,如何确保mRNA疫苗在大规模生产中保持高质量、高稳定性,也是亟须解决的问题之一。

综上所述,mRNA疫苗在疾病预防与治疗领域的应用已展现出广阔的前景,其在癌症治疗中的潜力更是引人瞩目^[123,124]。随着研究的深入和技术的成熟,mRNA癌症疫苗有望为攻克癌症这一全球性难题提供更有效的解决方案,推动人类健康事业的持续发展。实现这一目标仍需在分子设计、递送系统优化、多模式治疗策略、个体化治疗以及临床转化等方面继续努力。

参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74: 229–263
- Wang H, Pan X, Wang X, et al. Degradable carbon–silica nanocomposite with immunoadjuvant property for dual-modality photothermal/photodynamic therapy. *ACS Nano*, 2020, 14: 2847–2859
- Li S, Xu B, Lu M, et al. Tensile-strained palladium nanosheets for synthetic catalytic therapy and phototherapy. *Adv Mater*, 2022, 34: 2202609
- Zhang H, Pan X, Wu Q, et al. Manganese carbonate nanoparticles-mediated mitochondrial dysfunction for enhanced sonodynamic therapy. *Exploration*, 2021, 1: 20210010
- Wang W, Pan X, Yang H, et al. Bioactive metal–organic frameworks with specific metal–nitrogen (M–N) active sites for efficient sonodynamic tumor therapy. *ACS Nano*, 2021, 15: 20003–20012
- Wang Y, Nie H, He X, et al. The emerging role of super enhancer-derived noncoding RNAs in human cancer. *Theranostics*, 2020, 10: 11049–11062
- Kelly P N. The cancer immunotherapy revolution. *Science*, 2018, 359: 1344–1345
- Donninger H, Li C, Eaton J W, et al. Cancer vaccines: Promising therapeutics or an unattainable dream. *Vaccines*, 2021, 9: 668
- Xu S, Yang K, Li R, et al. mRNA vaccine era—Mechanisms, drug platform and clinical prospection. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6582
- He Q, Gao H, Tan D, et al. mRNA cancer vaccines: Advances, trends and challenges. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 2969–2989
- Probst J, Weide B, Scheel B, et al. Spontaneous cellular uptake of exogenous messenger RNA *in vivo* is nucleic acid-specific, saturable and ion dependent. *Gene Ther*, 2007, 14: 1175–1180
- Mei Y, Wang X. RNA modification in mRNA cancer vaccines. *Clin Exp Med*, 2023, 23: 1917–1931
- Jahanafrooz Z, Baradaran B, Mosafar J, et al. Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer. *Drug Discov Today*, 2020, 25: 552–560

- 14 Li Y, Wang M, Peng X, et al. mRNA vaccine in cancer therapy: Current advance and future outlook. *Clin Transl Med*, 2023, 13: e1384
- 15 Brenner S, Jacob F, Meselson M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature*, 1961, 190: 576–581
- 16 Wolff J A, Malone R W, Williams P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*. *Science*, 1990, 247: 1465–1468
- 17 Lee J, Woodruff M C, Kim E H, et al. Knife's edge: Balancing immunogenicity and reactogenicity in mRNA vaccines. *Exp Mol Med*, 2023, 55: 1305–1313
- 18 Hou X, Zaks T, Langer R, et al. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*, 2021, 6: 1078–1094
- 19 Hong S, Zhang Z, Liu H, et al. B cells are the dominant antigen-presenting cells that activate naive CD4⁺ T cells upon immunization with a virus-derived nanoparticle antigen. *Immunity*, 2018, 49: 695–708.e4
- 20 Kranz L M, Diken M, Haas H, et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature*, 2016, 534: 396–401
- 21 Hajj K A, Whitehead K A. Tools for translation: Non-viral materials for therapeutic mRNA delivery. *Nat Rev Mater*, 2017, 2: 17056
- 22 Chauhan G, Madou M J, Kalra S, et al. Nanotechnology for COVID-19: Therapeutics and vaccine research. *ACS Nano*, 2020, 14: 7760–7782
- 23 Wang Z, Cui K, Costabel U, et al. Nanotechnology-facilitated vaccine development during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Exploration*, 2022, 2: 20210082
- 24 Xiong Q, Lee G Y, Ding J, et al. Biomedical applications of mRNA nanomedicine. *Nano Res*, 2018, 11: 5281–5309
- 25 Ramani K, Hassan Q, Venkaiah B, et al. Site-specific gene delivery *in vivo* through engineered Sendai viral envelopes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 11886–11890
- 26 Tang G, He J, Liu J, et al. Nanozyme for tumor therapy: Surface modification matters. *Exploration*, 2021, 1: 75–89
- 27 Lu J, Gao X, Wang S, et al. Advanced strategies to evade the mononuclear phagocyte system clearance of nanomaterials. *Exploration*, 2023, 3: 20220045
- 28 Guan S, Rosenecker J. Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems. *Gene Ther*, 2017, 24: 133–143
- 29 Parayath N N, Amiji M M. Therapeutic targeting strategies using endogenous cells and proteins. *J Control Release*, 2017, 258: 81–94
- 30 Zhang Y, Guo Z, Cao Z, et al. Endogenous albumin-mediated delivery of redox-responsive paclitaxel-loaded micelles for targeted cancer therapy. *Biomaterials*, 2018, 183: 243–257
- 31 Ying H, Zaks T Z, Wang R F, et al. Cancer therapy using a self-replicating RNA vaccine. *Nat Med*, 1999, 5: 823–827
- 32 Li Y, Teague B, Zhang Y, et al. *In vitro* evolution of enhanced RNA replicons for immunotherapy. *Sci Rep*, 2019, 9: 6932
- 33 Giacca M, Zacchigna S. Virus-mediated gene delivery for human gene therapy. *J Control Release*, 2012, 161: 377–388
- 34 Pahle J, Walther W. Vectors and strategies for nonviral cancer gene therapy. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16: 443–461
- 35 Wadhwa A, Aljabbari A, Lokras A, et al. Opportunities and challenges in the delivery of mRNA-based vaccines. *Pharmaceutics*, 2020, 12: 102
- 36 Shirley J L, de Jong Y P, Terhorst C, et al. Immune responses to viral gene therapy vectors. *Mol Ther*, 2020, 28: 709–722
- 37 Ashley C E, Carnes E C, Phillips G K, et al. Cell-specific delivery of diverse cargos by bacteriophage MS2 virus-like particles. *ACS Nano*, 2011, 5: 5729–5745
- 38 Li J, Sun Y, Jia T, et al. Messenger RNA vaccine based on recombinant MS2 virus-like particles against prostate cancer. *Int J Cancer*, 2014, 134: 1683–1694
- 39 Pardi N, Hogan M J, Porter F W, et al. mRNA vaccines—A new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 261–279
- 40 Vik-Mo E O, Nyakas M, Mikkelsen B V, et al. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62: 1499–1509
- 41 Anguille S, Van de Velde A L, Smits E L, et al. Dendritic cell vaccination as postremission treatment to prevent or delay relapse in acute myeloid leukemia. *Blood*, 2017, 130: 1713–1721
- 42 Gu Y, Zhao X, Song X. *Ex vivo* pulsed dendritic cell vaccination against cancer. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41: 959–969
- 43 Kongsted P, Borch T H, Ellebaek E, et al. Dendritic cell vaccination in combination with docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase II study. *Cytotherapy*, 2017, 19: 500–513
- 44 Moon B, Chang S. Exosome as a delivery vehicle for cancer therapy. *Cells*, 2022, 11: 316
- 45 Dai H, Fan Q, Wang C. Recent applications of immunomodulatory biomaterials for disease immunotherapy. *Exploration*, 2022, 2: 20210157
- 46 Murphy D E, de Jong O G, Evers M J W, et al. Natural or synthetic RNA delivery: A stoichiometric comparison of extracellular vesicles and synthetic nanoparticles. *Nano Lett*, 2021, 21: 1888–1895
- 47 Popowski K D, Moatti A, Scull G, et al. Inhalable dry powder mRNA vaccines based on extracellular vesicles. *Matter*, 2022, 5: 2960–2974
- 48 Koh E, Lee E J, Nam G H, et al. Exosome-SIRP α , a CD47 blockade increases cancer cell phagocytosis. *Biomaterials*, 2017, 121: 121–129
- 49 Lai C P, Mardini O, Ericsson M, et al. Dynamic biodistribution of extracellular vesicles *in vivo* using a multimodal imaging reporter. *ACS Nano*,

- 2014, 8: 483–494
- 50 Yang Z, Shi J, Xie J, et al. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4: 69–83
- 51 Yeo R W Y, Lai R C, Zhang B, et al. Mesenchymal stem cell: An efficient mass producer of exosomes for drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65: 336–341
- 52 Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: Current perspectives and future challenges. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6: 287–296
- 53 Usman W M, Pham T C, Kwok Y Y, et al. Efficient RNA drug delivery using red blood cell extracellular vesicles. *Nat Commun*, 2018, 9: 2359
- 54 Yokoo H, Oba M, Uchida S. Cell-penetrating peptides: Emerging tools for mRNA delivery. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 78
- 55 Kim Y, Kim H, Kim E H, et al. The potential of cell-penetrating peptides for mRNA delivery to cancer cells. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 1271
- 56 Udhayakumar V K, De Beuckelaer A, McCaffrey J, et al. Arginine-rich peptide-based mRNA nanocomplexes efficiently instigate cytotoxic T cell immunity dependent on the amphipathic organization of the peptide. *Adv Healthcare Mater*, 2017, 6: 1601412
- 57 Balhorn R. The protamine family of sperm nuclear proteins. *Genome Biol*, 2007, 8: 227
- 58 Jarzebska N T, Mellett M, Frei J, et al. Protamine-based strategies for RNA transfection. *Pharmaceutics*, 2021, 13: 877
- 59 Sebastian M, Schröder A, Scheel B, et al. A phase I/IIa study of the mRNA-based cancer immunotherapy CV9201 in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68: 799–812
- 60 Sharma A, Das J. Small molecules derived carbon dots: Synthesis and applications in sensing, catalysis, imaging, and biomedicine. *J Nanobiotechnol*, 2019, 17: 92
- 61 Chen P, He X, Hu Y, et al. Spleen-targeted mRNA delivery by amphiphilic carbon dots for tumor immunotherapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15: 19937–19950
- 62 Li Z, Barnes J C, Bosoy A, et al. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2590–2605
- 63 Theivendran S, Lazarev S, Yu C. Mesoporous silica/organosilica nanoparticles for cancer immunotherapy. *Exploration*, 2023, 3: 20220086
- 64 Zhang W, Liu Y, Min Chin J, et al. Sustained release of PKR inhibitor C16 from mesoporous silica nanoparticles significantly enhances mRNA translation and anti-tumor vaccination. *Eur J Pharm BioPharm*, 2021, 163: 179–187
- 65 Hu Y, Tang Y, Zhang X J, et al. Dendritic cells reprogrammed by CEA messenger RNA loaded multi-functional silica nanospheres for imaging-guided cancer immunotherapy. *BioMater Sci*, 2020, 8: 3026–3031
- 66 Yeom J H, Ryou S M, Won M, et al. Inhibition of xenograft tumor growth by gold nanoparticle-DNA oligonucleotide conjugates-assisted delivery of BAX mRNA. *PLoS ONE*, 2013, 8: e75369
- 67 Maiyo F, Singh M. Folate-targeted mRNA delivery using chitosan-functionalized selenium nanoparticles: Potential in cancer immunotherapy. *Pharmaceutics*, 2019, 12: 164
- 68 Wahane A, Waghmode A, Kapphahn A, et al. Role of lipid-based and polymer-based non-viral vectors in nucleic acid delivery for next-generation gene therapy. *Molecules*, 2020, 25: 2866
- 69 Wittrup A, Ai A, Liu X, et al. Visualizing lipid-formulated siRNA release from endosomes and target gene knockdown. *Nat Biotechnol*, 2015, 33: 870–876
- 70 Akinc A, Querbes W, De S, et al. Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. *Mol Ther*, 2010, 18: 1357–1364
- 71 Basha G, Novobrantseva T I, Rosin N, et al. Influence of cationic lipid composition on gene silencing properties of lipid nanoparticle formulations of siRNA in antigen-presenting cells. *Mol Ther*, 2011, 19: 2186–2200
- 72 Parhiz H, Shuvaev V V, Pardi N, et al. PECAM-1 directed re-targeting of exogenous mRNA providing two orders of magnitude enhancement of vascular delivery and expression in lungs independent of apolipoprotein E-mediated uptake. *J Control Release*, 2018, 291: 106–115
- 73 Cheng Q, Wei T, Farbiak L, et al. Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR–Cas gene editing. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15: 313–320
- 74 Meng N, Grimm D. Membrane-destabilizing ionizable phospholipids: Novel components for organ-selective mRNA delivery and CRISPR–Cas gene editing. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6: 206
- 75 Chen Z, Tian Y, Yang J, et al. Modular design of biodegradable ionizable lipids for improved mRNA delivery and precise cancer metastasis delineation *in vivo*. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 24302–24314
- 76 Cai W, Luo T, Chen X, et al. A combinatorial library of biodegradable lipid nanoparticles preferentially deliver mRNA into tumor cells to block mutant RAS signaling. *Adv Funct Mater*, 2022, 32: 2204947
- 77 Blakney A K, Deletic P, McKay P F, et al. Effect of complexing lipids on cellular uptake and expression of messenger RNA in human skin explants. *J Control Release*, 2021, 330: 1250–1261
- 78 Huang P, Deng H, Zhou Y, et al. The roles of polymers in mRNA delivery. *Matter*, 2022, 5: 1670–1699

- 79 Li M, Zhao M, Fu Y, et al. Enhanced intranasal delivery of mRNA vaccine by overcoming the nasal epithelial barrier via intra- and paracellular pathways. *J Control Release*, 2016, 228: 9–19
- 80 Van der Jeught K, De Koker S, Bialkowski L, et al. Dendritic cell targeting mRNA lipopolyplexes combine strong antitumor T-cell immunity with improved inflammatory safety. *ACS Nano*, 2018, 12: 9815–9829
- 81 Mockey M, Bourseau E, Chandrashekar V, et al. mRNA-based cancer vaccine: Prevention of B16 melanoma progression and metastasis by systemic injection of MART1 mRNA histidylated lipopolyplexes. *Cancer Gene Ther*, 2007, 14: 802–814
- 82 Lou B, De Koker S, Lau C Y J, et al. mRNA polyplexes with post-conjugated GALA peptides efficiently target, transfect, and activate antigen presenting cells. *Bioconjugate Chem*, 2019, 30: 461–475
- 83 Shuai Q, Zhu F, Zhao M, et al. mRNA delivery via non-viral carriers for biomedical applications. *Int J Pharm*, 2021, 607: 121020
- 84 Li J, Wu Y, Xiang J, et al. Fluoroalkane modified cationic polymers for personalized mRNA cancer vaccines. *Chem Eng J*, 2023, 456: 140930
- 85 Ren J, Cao Y, Li L, et al. Self-assembled polymeric micelle as a novel mRNA delivery carrier. *J Control Release*, 2021, 338: 537–547
- 86 Mao S, Sun W, Kissel T. Chitosan-based formulations for delivery of DNA and siRNA. *Adv Drug Deliver Rev*, 2010, 62: 12–27
- 87 Wang J, Dou B, Bao Y. Efficient targeted pDNA/siRNA delivery with folate–low-molecular-weight polyethyleneimine–modified pullulan as non-viral carrier. *Mater Sci Eng-C*, 2014, 34: 98–109
- 88 Serrano-Sevilla I, Artiga Á, Mitchell S G, et al. Natural polysaccharides for siRNA delivery: Nanocarriers based on chitosan, hyaluronic acid, and their derivatives. *Molecules*, 2019, 24: 2570
- 89 Son S, Nam J, Zenkov I, et al. Sugar-nanocapsules imprinted with microbial molecular patterns for mRNA vaccination. *Nano Lett*, 2020, 20: 1499–1509
- 90 Gómez-Aguado I, Rodríguez-Castejón J, Vicente-Pascual M, et al. Nanomedicines to deliver mRNA: State of the art and future perspectives. *Nanomaterials*, 2020, 10: 364
- 91 Shin H, Kang S, Won C, et al. Enhanced local delivery of engineered IL-2 mRNA by porous silica nanoparticles to promote effective antitumor immunity. *ACS Nano*, 2023, 17: 17554–17567
- 92 Xiong W, Gao Y, Wei W, et al. Extracellular and nuclear PD-L1 in modulating cancer immunotherapy. *Trends Cancer*, 2021, 7: 837–846
- 93 Zhang L, Chan J M, Gu F X, et al. Self-assembled lipid–polymer hybrid nanoparticles: A robust drug delivery platform. *ACS Nano*, 2008, 2: 1696–1702
- 94 Perche F, Clemençon R, Schulze K, et al. Neutral lipopolyplexes for *in vivo* delivery of conventional and replicative RNA vaccine. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 767–775
- 95 Zhang R, Tang L, Tian Y, et al. DP7-C-modified liposomes enhance immune responses and the antitumor effect of a neoantigen-based mRNA vaccine. *J Control Release*, 2020, 328: 210–221
- 96 Yin Y, Li X, Ma H, et al. *In situ* transforming RNA nanovaccines from polyethylenimine functionalized graphene oxide hydrogel for durable cancer immunotherapy. *Nano Lett*, 2021, 21: 2224–2231
- 97 Ramos-Zayas Y, Franco-Molina M A, Hernández-Granados A J, et al. Immunotherapy for the treatment of canine transmissible venereal tumor based in dendritic cells pulsed with tumoral exosomes. *Immunopharmacol ImmunoToxicol*, 2019, 41: 48–54
- 98 Franco-Molina M A, Ramos-Zayas Y, Coronado-Cerda E E, et al. Autologous canine immunotherapy: Short-time generated dendritic cells loaded with canine transmissible venereal tumor-whole lysate. *Immunopharmacol ImmunoToxicol*, 2018, 40: 437–443
- 99 Wang J H, Forterre A V, Zhao J, et al. Anti-HER2 scFv-directed extracellular vesicle-mediated mRNA-based gene delivery inhibits growth of HER2-positive human breast tumor xenografts by prodrug activation. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17: 1133–1142
- 100 Uchida S, Perche F, Pichon C, et al. Nanomedicine-based approaches for mRNA delivery. *Mol Pharm*, 2020, 17: 3654–3684
- 101 Kanamala M, Wilson W R, Yang M, et al. Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: A review. *Biomaterials*, 2016, 85: 152–167
- 102 Wang Y, Zhang L, Xu Z, et al. mRNA vaccine with antigen-specific checkpoint blockade induces an enhanced immune response against established melanoma. *Mol Ther*, 2018, 26: 420–434
- 103 Hassett K J, Benenato K E, Jacquet E, et al. Optimization of lipid nanoparticles for intramuscular administration of mRNA vaccines. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 15: 1–11
- 104 Kim J, Eygeris Y, Gupta M, et al. Self-assembled mRNA vaccines. *Adv Drug Deliver Rev*, 2021, 170: 83–112
- 105 Li M, Li Y, Peng K, et al. Engineering intranasal mRNA vaccines to enhance lymph node trafficking and immune responses. *Acta Biomater*, 2017, 64: 237–248
- 106 Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*, 2017, 547: 222–226
- 107 Perche F, Benvegnu T, Berchel M, et al. Enhancement of dendritic cells transfection *in vivo* and of vaccination against B16F10 melanoma with mannosylated histidylated lipopolyplexes loaded with tumor antigen messenger RNA. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2011, 7: 445–453

- 108 Mauro V P, Chappell S A. A critical analysis of codon optimization in human therapeutics. *Trends Mol Med*, 2014, 20: 604–613
- 109 Bahl K, Senn J J, Yuzhakov O, et al. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol Ther*, 2017, 25: 1316–1327
- 110 Wang Z, Zhang X, Han M, et al. An ultra pH-responsive peptide nanocarrier for cancer gene therapy. *J Mater Chem B*, 2023, 11: 8974–8984
- 111 Su X, Fricke J, Kavanagh D G, et al. *In vitro* and *in vivo* mRNA delivery using lipid-enveloped pH-responsive polymer nanoparticles. *Mol Pharm*, 2011, 8: 774–787
- 112 Chen G, Ma B, Wang Y, et al. A universal GSH-responsive nanoplatform for the delivery of DNA, mRNA, and Cas9/sgRNA ribonucleoprotein. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 18515–18523
- 113 Badieyan Z S, Pasewald T, Mykhaylyk O, et al. Efficient *ex vivo* delivery of chemically modified messenger RNA using lipofection and magnetofection. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482: 796–801
- 114 Boe S, Larssen S, Hoving E. Light-induced gene expression using messenger RNA Molecules. *Oligonucleotides*, 2010, 20: 1–6
- 115 Jørgensen J A L, Longva A S, Hovig E, et al. Evaluation of biodegradable peptide carriers for light-directed targeting. *Nucleic Acid Ther*, 2013, 23: 131–139
- 116 Zhao P, Tian Y, Lu Y, et al. Biomimetic calcium carbonate nanoparticles delivered IL-12 mRNA for targeted glioblastoma sono-immunotherapy by ultrasound-induced necroptosis. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20: 525
- 117 Li B, Zhao M, Lai W, et al. Activatable NIR-II photothermal lipid nanoparticles for improved messenger RNA delivery. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202302676
- 118 Zhang M M, Li G, Hou T L, et al. Advancements in nanotechnology-enabled mRNA delivery systems (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2024, 2024, 69: 4858–4873 [张苗苗, 李港, 侯泰霖, 等. 基于纳米技术的mRNA递送系统的研究进展. 科学通报, 2024, 2024, 69: 4858–4873]
- 119 He C Y, Zhu J Y, Wen J S, et al. The design strategy of non-replicating mRNA vaccine (in Chinese). *Chem Life*, 2024, 44: 769–779 [贺彩英, 竺家扬, 文金生, 等. 非复制型mRNA疫苗的设计策略. 生命的化学, 2024, 44: 769–779]
- 120 Butts C, Socinski M A, Mitchell P L, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 59–68
- 121 Whiteside T L, Demaria S, Rodriguez-Ruiz M E, et al. Emerging opportunities and challenges in cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 1845–1855
- 122 Vormehr M, Türeci Ö, Sahin U. Harnessing tumor mutations for truly individualized cancer vaccines. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 395–407
- 123 Li X D, Wang X, Zhang B. Application of self-amplifying mRNA technology in the development of infectious disease vaccines (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2024, 2024, 69: 4889–4904 [李晓丹, 王鑫, 张波. 复制型mRNA技术在传染病疫苗研发中的应用. 科学通报, 2024, 2024, 69: 4889–4904]
- 124 Hang C Y, Xu S S, Wu Q F, et al. mRNA-based therapies and their clinical prospects (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 3649–3666 [杭辰悦, 徐山杉, 吴其峰, 等. mRNA治疗及其应用前景. 科学通报, 2021, 66: 3649–3666]

Summary for “用于癌症治疗的mRNA疫苗递送策略”

mRNA vaccine delivery strategies for cancer therapy

Huagui Zhang[†], Haoyuan Zhang[†], Bolong Xu & Huiyu Liu^{*}

Key Laboratory of Organic-Inorganic Composites, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China

[†] Equally contributed to this work

^{*} Corresponding author, E-mail: liuhy@mail.buct.edu.cn

Cancer therapy is often lengthy and challenging, substantially affecting the quality of life and health of patients. mRNA cancer vaccines represent a novel strategy in cancer immunotherapy that work by activating the patient's immune system to target cancer cells through the delivery of mRNA encoding specific antigens. Compared with traditional chemotherapy, radiotherapy, and surgery, this new form of cancer immunotherapy offers improved therapeutic effects and reduced toxic side effects. Unlike DNA vaccines or viral vector-based vaccines, mRNA vaccines operate exclusively in the cytoplasm and do not integrate into the genome, thereby avoiding the potential risk of insertional mutations. Furthermore, mRNA vaccines are recognized for their short half-life, favorable biosafety, compatibility, and avoidance of T-cell depletion due to continuous antigen exposure. Nevertheless, challenges such as instability, autoimmunogenicity, and low delivery efficiency continue to limit their wider clinical application.

Recent advancements in nanotechnology have opened new avenues for mRNA delivery. Designing mRNA cancer vaccine vectors involves careful consideration of factors such as size, composition, charge, and hydrophobicity to maximize drug loading and minimize immune rejection. Research shows that effective mRNA delivery strategies can improve the stability of mRNA, protect it from nuclease degradation, and improve cell transfection efficiency. Consequently, the formulation of optimized delivery strategies for mRNA vaccines is essential to enhance their therapeutic efficacy. This review explores the mechanism of action of mRNA vaccines first, then identifies potential issues with current mRNA vaccine delivery methods, and provides a systematic summary of delivery strategies using various carrier systems, including bio-derived, organic, inorganic, and hybrid composite nanomaterials, discussing their advantages and limitations.

Moreover, different delivery routes, including various drug delivery modes and mRNA controlled-release strategies, are summarized. The administration of mRNA vaccines has been shown to effectively regulate antigen expression and modulate immune responses. Common approaches for cancer vaccine administration include intramuscular, intratumoral, intravenous, subcutaneous, and intradermal injections as well as noninvasive methods such as intranasal delivery. Different administration routes considerably influence organ distribution, expression kinetics, and therapeutic efficacy of the vaccine. Additionally, implementing an appropriate stimulus-responsive controlled-release strategy for mRNA vaccines can minimize inflammatory side effects and enhance safety. Given the unique characteristics of various tumor microenvironments, such as acidic pH values and elevated glutathione concentrations, a controlled-release system responsive to these cues can facilitate targeted vaccine delivery to tumor sites, improving the utilization efficiency of mRNA vaccines. Furthermore, external physical field-responsive mRNA vaccines can adapt their action timing and duration based on real-time treatment conditions, allowing for adjustments such as targeted aggregation and accelerated release to better address clinical needs in cancer therapy.

Finally, this review addresses the current limitations and future prospects of mRNA cancer vaccines. mRNA vaccines have been developed for various diseases and have garnered significant attention and research in cancer therapy. Although mRNA-based monotherapy may be effective for early-stage cancer or as adjuvant therapy, advanced cancer often requires combination with other treatments for optimal results. It is anticipated that with ongoing advances in overcoming current challenges, mRNA cancer vaccines will become powerful resources in the fight against cancer. To facilitate clinical transition, researchers must investigate the role of mRNA vaccines from multiple perspectives and models; conduct comprehensive clinical trials to evaluate the vaccines' immunogenicity and safety; optimize dosage, treatment plans, and administration routes for different patient conditions; and validate practical vaccine administration methods. Tailoring treatment to individual patients can ensure efficacy beyond merely laboratory mouse models.

cancer, mRNA vaccine, nanoparticles, drug delivery, metabolism

doi: [10.1360/TB-2024-0670](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0670)