



疟疾疫苗的突破性进展

刘太平, 徐文岳*

陆军军医大学(第三军医大学)基础医学院病原生物学教研室, 重庆 400038

* 联系人, E-mail: xuwenyue@tmmu.edu.cn

2021年10月, 疟疾亚单位疫苗RTS,S/AS01获得世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的批准, 可以接种于疟疾传播风险较高地区的儿童, 以期降低非洲5岁以下儿童因疟疾感染而导致的死亡率。因此, RTS,S/AS01成为了获批的首款疟疾疫苗。时隔两年, 在RTS,S基础上进行改进的R21/Matrix-M疫苗也获得了WHO的批准, 成为了第二款获批的疟疾疫苗。RTS,S/AS01(Mosquirix)和R21/Matrix-M两款疫苗的相继获批, 让人们看到了对抗疟疾的新希望, 因此被入选“Science 2023 年度十大科学突破”之一。

1 疟疾疫苗研发的现状

虽然我国已经宣布消除了本土疟疾, 但每年仍有近千例输入性疟疾病例, 疟疾在我国境内出现局部暴发流行的潜在危险仍然存在。从全球范围来看, 疟疾仍然是世界上危害最为严重的传染病之一, 每年约有2.4亿的新发病例, 导致约60万患者的死亡(World malaria report 2023, <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>)。因此, 疟疾仍然是全球优先防控的疾病之一。20世纪70年代, 我国科学家屠呦呦成功地从黄蒿中提取了青蒿素, 发现青蒿素具有高效的抗疟活性^[1], 基于青蒿素的联合用药策略已成功挽救数百万疟疾患者生命。凭借该卓越贡献, 屠呦呦于2015年获得了诺贝尔生理学或医学奖。然而, 近年来, 青蒿素耐药株在东南亚与非洲的陆续出现, 使疟疾的治疗面临新的挑战^[2-4]。更重要的是, 青蒿素类药物并不能有效地预防疟疾的感染, 要在全球范围内控制甚至消除疟疾还得依赖于研制高效的疟疾疫苗。

感染人体的疟原虫包含5种: 恶性疟原虫、间日疟原虫、三日疟原虫、卵形疟原虫和诺氏疟原虫。其中恶性疟原虫和间日疟原虫在全球流行区域最为广泛, 而恶性疟原虫的危害最为严重, 是导致非洲5岁以下儿童死亡的主要原因。与细菌和病毒不同的是, 疟原虫的发育具有多时期性和多阶段性, 包括在人体内的红外期(liver stage)和红内期(blood stage), 以及在蚊体内的蚊期(mosquito stage)。疟原虫生活史大致如下: 感染按蚊叮咬人体后, 皮下注入唾液腺孢子(sporozoite)。孢子随血流到达肝血窦, 穿过内皮细胞, 最终在肝细胞内发育增殖, 形成大量裂殖子(红外期)。裂殖子侵入红细



徐文岳 教授, 陆军军医大学基础医学院病原生物学教研室主任, 博士生导师, 主要从事疟疾等重要虫媒病的防控应用基础研究。

胞, 在其内反复裂体增殖后产生大量裂殖子, 而后破裂红细胞, 进入血液循环。进入血液循环的裂殖子会迅速侵入新的红细胞, 进而开始新一轮裂体增殖。如此反复感染增殖后, 部分侵入红细胞的裂殖子会发育成雌/雄配子体(红内期)。当按蚊再次叮咬吸血时, 会将人体血液中的雌/雄配子体吸入蚊胃。雌/雄配子体发育为雌/雄配子, 受精形成合子, 进一步发育为动合子。动合子穿越蚊胃壁, 在蚊胃基底膜发育形成卵囊, 并开始孢子增殖, 形成大量孢子。孢子从卵囊释放, 进入血淋巴, 而后迁移至唾液腺(蚊期), 等待下一次叮咬传播。由此可见, 红外期疟原虫主要在人体的肝脏内进行发育和增殖, 但此时的患者并不出现临床表现, 而红内期疟原虫则寄生于红细胞内, 是导致疟疾患者出现临床表现的关键时期。疟疾主要通过蚊虫叮咬传播, 疟原虫需要在蚊体内发育为具有感染性的子孢子后, 才能通过蚊虫叮咬感染健康人, 可见, 蚊期疟原虫的发育是疟疾能否蚊传的关键。由于不同时期的疟原虫在形态和抗原方面均存在非常大的区别, 因此, 疟疾疫苗的设计具有明显的时期特异性, 包括红外期、红内期和蚊期疫苗。不同时期的疟疾疫苗在疟疾的防控中也发挥不同的作用。例如, 红外期疫苗可以从源头上控制疟疾的感染, 发挥预防的作用; 红内期疫苗可以降低疟疾患者的发病率和死亡率, 发挥治疗的作用; 蚊期疫苗则可以阻断疟原虫在蚊体内发育, 发挥传播阻断的作用(图1)。

自20世纪60年代起, 科学家一直在不懈努力研制高效的疟疾疫苗。在过去的20年里, 平均每年大约有10个候选疟疾疫苗申请进入临床试验, 其中主要包括针对红外期的预防性疫苗和针对蚊期的传播阻断疫苗, 而疫苗的形式则主要包括

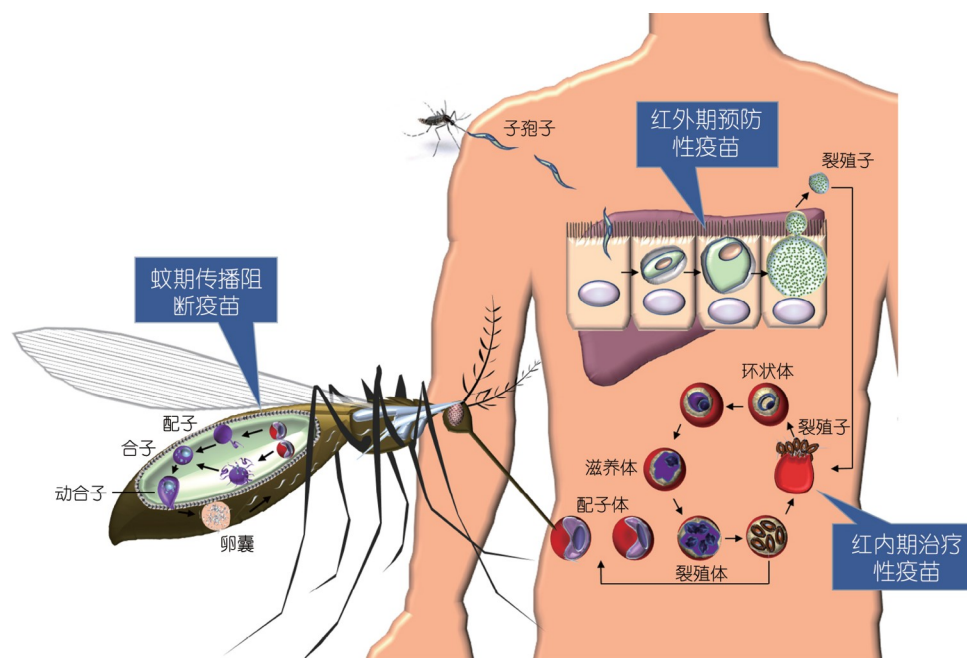


图1 疟原虫生活史及疟疾疫苗种类。疟原虫生活史包含红外期、红内期和蚊期。根据疟原虫生活史不同阶段，疟疾疫苗主要分为红外期预防性疫苗、红内期治疗性疫苗以及蚊期传播阻断疫苗

Figure 1 The malaria parasite life cycle and vaccines designed against each stage. The life cycle of *Plasmodium* includes the liver stage, blood stage, and mosquito stage. Based on the different stages of the *Plasmodium* life cycle, malaria vaccines are mainly divided into prophylactic vaccine against the liver stage, therapeutic vaccines against the blood stage, and transmission-blocking vaccine against the mosquito stage

全虫和亚单位疫苗^[5]。经过长达60年的努力，科学家发现全虫疟疾疫苗——减毒孢子疫苗是目前最有效的疟疾预防性疫苗，能非常有效地预防同种和异种疟原虫孢子攻击感染^[6]。然而，受孢子来源和冷链运输的限制，这种疫苗很难大规模地推广和应用^[7]。相对而言，亚单位疫苗就容易被推广应用。在所用的候选疟疾亚单位疫苗中，以基于恶性疟原虫孢子表面蛋白——环孢子蛋白(circumsporozoite protein, CSP)的亚单位疫苗效果最好，其中就包括被列为“*Science* 2023年度十大科学突破”之一的两款疟疾亚单位疫苗：RTS, S/AS01和R21/Matrix-M。

2 首款获批的疟疾亚单位疫苗——RTS,S/AS01

孢子是疟原虫的感染阶段，其表面绝大部分被CSP所覆盖。RTS,S/AS01疫苗免疫原主要选取恶性疟原虫孢子蛋白CSP的中间区NANP重复序列和C端的T/B细胞表位序列。通过将上述CSP序列与乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)以1:3的比例融合，形成类似于病毒样颗粒(virus-like particle, VLP)的结构。最后配以强效脂质体免疫佐剂AS01(图2)^[8]，最终形成RTS,S/AS01疫苗。该疫苗于1987年由英国葛兰素史克制药公司和美国华特里陆军研究所联合研发后，至今已进行了大量临床研究。2011年和2012年揭晓的III期临床试验结果显示，其对6~12周婴儿的临床发

病保护率为30.1%，对5~17个月儿童的临床发病保护率则达到50.4%，同时重症疟疾的保护率也达到了45.1%^[9,10]。随后，该疫苗获得了WHO和欧洲药品管理局的积极评价。自2019年起，在加纳、肯尼亚、马拉维等中、重度疟疾流行国家继续开展大规模的RTS,S/AS01疫苗试点接种计划，以充分评估该疫苗的安全性。经过长达两年的现场试验效果评估，2021年10月公布的数据显示，该款疫苗具有良好的安全性，可以满足大规模人群接种的要求。基于这一积极的评估结果，WHO最终批准了该疫苗，允许在中高风险疟疾地区的儿童中接种，标志着RTS,S/AS01成为全球首款获批的疟疾疫苗。令人惊喜的是，该疫苗在非洲接种后的数据分析发现，在近4年的时间里，5岁以下儿童的死亡率减少了13%，重症疟疾的发病率更是减少了22%^[11]。

3 获批的第二款疟疾亚单位疫苗——R21/Matrix-M

WHO推荐的有效疟疾疫苗标准为免疫保护效率超过50%，且该保护效果的持续时间应超过一年。尽管RTS,S/AS01疫苗已展现出较好的保护成效，但其保护效率仍未能达到有效疫苗的标准。为了进一步提高基于CSP的疟疾亚单位疫苗的免疫保护效果，牛津大学詹纳研究所(Jenner Institute)在RTS,S/AS01疫苗的基础上研制出第二代RTS,S样疟疾亚单位疫苗，称为R21。与RTS,S/AS01疫苗不同的是，R21将恶性

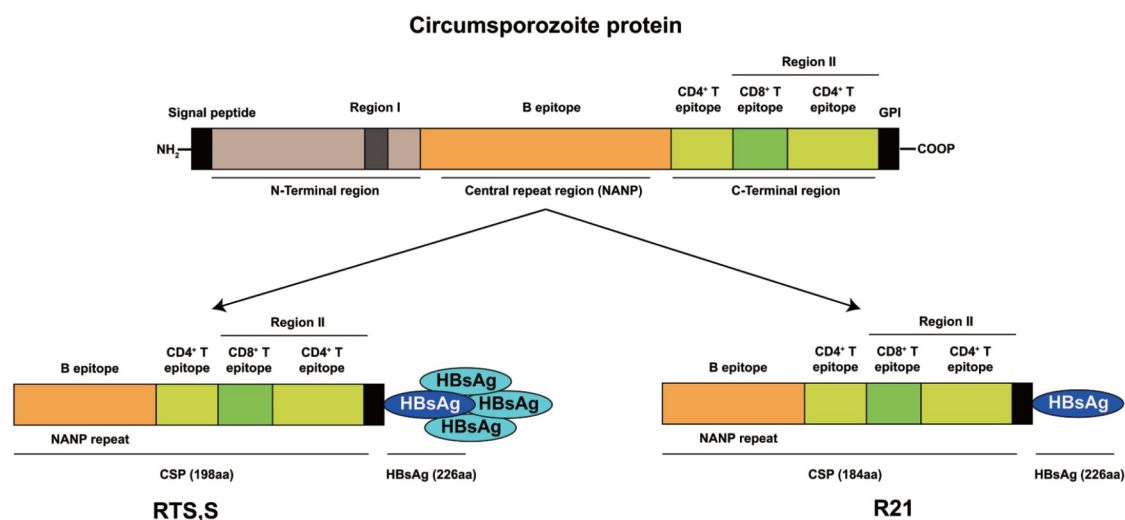


图 2 CSP、RTS,S及R21结构

Figure 2 Graphical depiction of CSP, RTS,S and R21 structures

疟原虫孢子蛋白CSP的C端序列与HBsAg以1:1的比例融合形成的病毒样颗粒疫苗，并配以免疫佐剂Matrix-M(图2)。理论上，R21/Matrix-M疫苗通过诱导尽可能低的针对HBsAg的非保护性抗体水平，从而放大CSP-特异性抗体水平，提高其免疫保护效果^[12]。临床II试验结果发现，R21/Matrix-M疫苗免疫后，5~17月龄儿童表现出很好的安全性和耐受性，而且临床发病率的保护效果高达74%~77%；一年后，高剂量免疫组的临床保护效果仍然高达77%^[13]。显然，R21已经基本符合WHO所设定的高效疟疾疫苗标准，即临床保护效率超过75%，持续时间长达两年，且每年加强免疫不超过1次。最近，临床III期试验结果初步显示该疫苗具有明显的保护作用。2023年10月，该疫苗也得到了WHO的批准，允许给疟疾高流行区儿童接种，成为获批的第二款疟疾疫苗。与RTS,S/AS01疫苗相比，R21/Matrix-M疫苗的生产成本更低，每剂的成本大约为2~4美元，显著低于每剂10美元的RTS,S/AS01疫苗；另外，R21/Matrix-M更容易量化生产。据世界上最大的疫苗制造商印度血清研究所评估，自2024年起，每年可以生产R21疫苗1亿剂，有望助力于填补RTS,S/AS01疟疾疫苗供需之间的巨大缺口^[14]。虽然RTS,S/AS01和R21/Matrix-M均包含HBsAg，对于已接种乙型肝炎疫苗的婴幼儿，其体内诱导产生的抗HBsAg抗体理论上能中和上述两种疫苗表达形成的病毒样颗粒，从而降低免疫保护效果，但目前尚未有相关的数据报道。

4 两款疟疾亚单位疫苗存在的不足

虽然RTS,S/AS01和R21/Matrix-M疫苗取得了较为理想的免疫保护效果，但是，随着时间的推移，其诱导的抗体滴度和免疫保护效率仍会呈现明显下降趋势^[15]。更为重要的是，这两款疟疾疫苗的保护效果主要体现为降低非洲疟疾患儿

的临床发病率和死亡率，其预防疟疾感染的效果有待于进一步的验证。其关键原因在于：这两款疟疾疫苗主要通过诱导宿主产生anti-CSP特异性抗体发挥保护作用。anti-CSP特异性抗体与子孢子结合后，可以抑制子孢子迁移以及侵入肝细胞。但对于已经进入肝细胞的子孢子，宿主体内诱导产生的anti-CSP特异性抗体则无法发挥保护作用。然而，若宿主体内anti-CSP特异性抗体无法完全阻断子孢子入侵肝细胞，那么任何一个成功逃逸的子孢子在侵入肝细胞后，都可能通过裂体增殖产生多达10000~30000个裂殖子，进而导致后续的红内期感染。

5 疟疾疫苗的前景和展望

研究证实，机体可以通过诱导anti-CSP抗体抑制游离的子孢子侵入肝细胞，但该抗体不能对已经侵入肝细胞的子孢子发挥作用。对于已经侵入肝细胞的疟原虫，机体则主要通过诱导产生特异的CD8⁺ T细胞清除感染肝细胞的疟原虫。与基于CSP的亚单位疫苗不同的是，减毒子孢子疫苗虽然能诱导一定的anti-CSP抗体水平，但主要依赖于特异性CD8⁺ T细胞来发挥其免疫保护作用。进一步的研究发现，肝脏组织定居的记忆性CD8⁺ T细胞(tissue-resident memory CD8⁺ T cells, CD8⁺ Trms)才是减毒子孢子疫苗发挥保护性免疫的关键效应细胞^[16]，由此产生一种诱导CD8⁺ Trms的免疫新策略——prime-target。该策略首先用表达疟原虫抗原的重组腺病毒载体疫苗活化特异的CD8⁺ T细胞，然后，通过静脉免疫表达同种疟原虫抗原的重组其他病毒载体疫苗，造成肝脏局部表达疟原虫抗原或炎症反应，从而将首次免疫产生的CD8⁺ T细胞捕获，并在肝脏局部炎症因子的刺激下分化为CD8⁺ Trms(图3)。该免疫策略确实能较好地诱导机体产生免疫保护效果，从而为高效预防性疟疾疫苗的设计提供了新思路^[17~20]。鉴此，

同时诱导anti-CSP抗体和疟原虫特异性CD8⁺ Trms, 希望它们能分别在子孢子侵入肝细胞前后发挥作用, 有效阻断红外期疟原虫的发育, 应该是未来高效疟疾预防性疫苗的主流设计思路. 研究证实, 白细胞介素-15(interleukin-15, IL-15)能显著促进肝脏CD8⁺ Trms的形成, 而趋化因子受体-3(C-X-C Motif Chemokine Receptor 3, CXCR3)和趋化因子受体-6(C-X-C Motif Chemokine Receptor 6, CXCR6)则在肝脏CD8⁺ Trms前体细胞的募集或功能维持中发挥重要作用^[21]. 但是, 目前关于减毒子孢子疫苗诱导产生CD8⁺ Trms的分子机制及其识别主要保护性抗原还不是很清楚, 而且尚缺乏一种同时能高效诱导抗体和CD8⁺ Trms产生的递送系统和免疫佐剂, 从而制约了高效预防性疟疾疫苗的研发.

6 结语

鉴于疟原虫的复杂性(编码5000多种蛋白)及其发育的多时期性, 成功疟疾疫苗的研制一直被认为是一个世界性难题. RTS,S/AS01(Mosquirix)和R21/Matrix-M两款疫苗的相继获批, 让人们看到了疟疾疫苗成功研制的可行性, 为全球疟疾的防控带来新的曙光, 因此, 是疟疾疫苗研制历程中的一个里程碑式突破, 理所当然入选为“*Science* 2023年度十大科学突破”之一. 然而, 我们必须清醒地认识到, 目前观察到的RTS,S/AS01和R21/Matrix-M疫苗的临床保护效果只是针对5~17个月的婴幼儿, 对于接触过疟疾的儿童和成年人的临床保护效果尚不清楚; 而且该疫苗的预防疟疾感染效果有待于进一步验证. 阐明肝脏特异性CD8⁺ Trms的调控机制及其识别的主要保护性抗原, 优化疫苗组成及递送系统, 设计能同时诱导高滴度的anti-CSP抗体和疟原虫特异性CD8⁺ Trms应答的高效预防性疟疾疫苗, 扩大疫苗的保护人群, 应该是未来的主要研究方向之一. 另外, 除了高效的预防性疟疾疫苗外, 想要在全球范围内控制甚至消除疟疾, 还得依赖于高效的传播阻断疟疾疫苗的成功研制^[22].

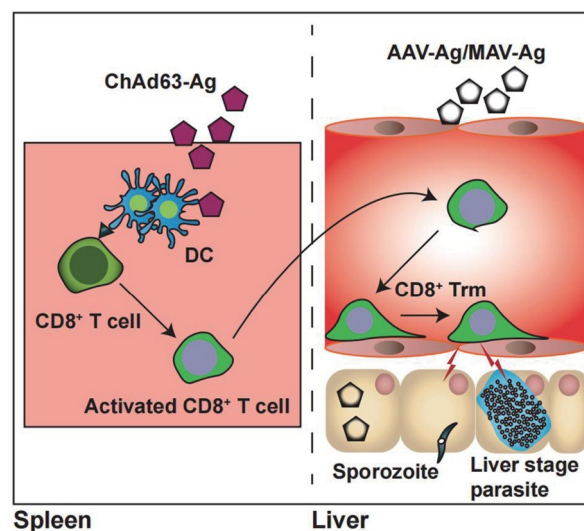


图3 诱导CD8⁺ Trms的免疫新策略——prime-target. 该策略首先用表达疟原虫抗原的重组腺病毒载体疫苗(ChAd63-Ag)活化特异的CD8⁺ T细胞. 然后, 通过静脉免疫表达同种疟原虫抗原的重组其他病毒载体疫苗(AAV-Ag或MAV-Ag), 进而造成肝脏局部表达疟原虫抗原或炎症反应, 从而将首次免疫产生的CD8⁺ T细胞捕获, 并在肝脏局部炎症因子的刺激下分化为CD8⁺ Trms, 最终保护宿主抵抗红外期疟原虫攻击. ChAd63-Ag: chimpanzee adenovirus (ChAd) 63(表达疟原虫抗原的黑猩猩腺病毒); AAV-Ag: adeno-associated virus (AAV)(表达疟原虫抗原重组腺病毒相关病毒); MAV-Ag: modified vaccinia Ankara (MVA) viral(表达疟原虫抗原的改良重组安卡拉痘病毒)
Figure 3 Prime-target: A novel strategy for inducing CD8⁺ Trms. CD8⁺ T cells are primed by antigen-expressed ChAd 63 vector, after which the primed CD8⁺ T cells are targeted by delivering AAV or MVA viral vector expressing the same antigen. The primed CD8⁺ T cells targeted in liver would convert into CD8⁺ Trms, which are essential for protection against liver-stage infection. ChAd63-Ag: *Plasmodium* antigen expressed by chimpanzee Adenovirus (ChAd) 63 vector; AAV-Ag: *Plasmodium* antigen expressed by adeno-associated virus (AAV) vector; MAV-Ag: *Plasmodium* antigen expressed by modified vaccinia Ankara (MVA) viral vector

致谢 国家自然科学基金重点项目(81830067)和国家自然科学基金面上项目(82072299)资助.

推荐阅读文献

- 1 Tu Y. Artemisinin—A gift from Traditional Chinese Medicine to the World (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 10210–10226
- 2 Ashley E A, Dhorda M, Fairhurst R M, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*, 2014, 371: 411–423
- 3 Uwimana A, Legrand E, Stokes B H, et al. Emergence and clonal expansion of *in vitro* artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* kelch13 R561H mutant parasites in Rwanda. *Nat Med*, 2020, 26: 1602–1608
- 4 Balikagala B, Fukuda N, Ikeda M, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in Africa. *N Engl J Med*, 2021, 385: 1163–1171
- 5 Duffy P E, Patrick Gorres J. Malaria vaccines since 2000: Progress, priorities, products. *npj Vaccines*, 2020, 5: 48
- 6 Mwakingwe-Omari A, Healy S A, Lane J, et al. Two chemoattenuated *PfSPZ* malaria vaccines induce sterile hepatic immunity. *Nature*, 2021, 595: 289–294
- 7 Luke T C, Hoffman S L. Rationale and plans for developing a non-replicating, metabolically active, radiation-attenuated *Plasmodium falciparum*

- sporozoite vaccine. *J Exp Biol*, 2003, 206: 3803–3808
- 8 Laurens M B. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): An overview. *Hum Vaccines ImmunoTher*, 2020, 16: 480–489
- 9 RTS, S Clinical Trials Partnership Agnandji S T, Lell B, et al. First results of phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1863–1875
- 10 RTS, S Clinical Trials Partnership Agnandji S T, Lell B, et al. A phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2284–2295
- 11 Wadman M. First malaria vaccine slashes childhood deaths. *Science*, 2023, 382: 357
- 12 Collins K A, Snaith R, Cottingham M G, et al. Enhancing protective immunity to malaria with a highly immunogenic virus-like particle vaccine. *Sci Rep*, 2017, 7: 46621
- 13 Datto M S, Natama M H, Somé A, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: A randomised controlled trial. *Lancet*, 2021, 397: 1809–1818
- 14 Vogel G. Second malaria vaccine gets WHO green light. *Science*, 2023, 382: 16–17
- 15 Krishna S. Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 Malaria vaccine during 18 months after vaccination: A phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites. *PLoS Med*, 2014, 11: e1001685
- 16 Fernandez-Ruiz D, Ng W Y, Holz L E, et al. Liver-resident memory CD8⁺ T cells form a front-line defense against malaria liver-stage infection. *Immunity*, 2016, 45: 889–902
- 17 Gola A, Silman D, Walters A A, et al. Prime and target immunization protects against liver-stage malaria in mice. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaap9128
- 18 Olsen T M, Stone B C, Chuenchob V, et al. Prime-and-trap malaria vaccination to generate protective CD8⁺ liver-resident memory T cells. *J Immunol*, 2018, 201: 1984–1993
- 19 Ganley M, Holz L E, Minnell J J, et al. mRNA vaccine against malaria tailored for liver-resident memory T cells. *Nat Immunol*, 2023, 24: 1487–1498
- 20 Holz L E, Chua Y C, de Menezes M N, et al. Glycolipid-peptide vaccination induces liver-resident memory CD8⁺ T cells that protect against rodent malaria. *Sci Immunol*, 2020, 5: eaaz8035
- 21 Zhu C, Jiao S, Xu W. CD8⁺ Trms against malaria liver-stage: Prospects and challenges. *Front Immunol*, 2024, 15: 1344941
- 22 Acquah F K, Adjah J, Williamson K C, et al. Transmission-blocking vaccines: Old friends and new prospects. *Infect Immun*, 2019, 87: e00775–18

Summary for “疟疾疫苗的突破性进展”

Breakthrough in the development of anti-malarial vaccines

Taiping Liu & Wenyue Xu*

Department of Pathogenic Biology, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400038, China

* Corresponding author, E-mail: xuwenyue@tmmu.edu.cn

Malaria is still one of the most devastating diseases worldwide. Over the past three decades, significant efforts have been made to develop highly efficient vaccines against malaria. Recently, two subunit malaria vaccines, RTS,S/AS01 (called Mosquirix) and R21/Matrix-M, were sequentially recommended by the World Health Organization (WHO) for vaccination of children in moderate to high malaria-endemic regions. This was a significant breakthrough in the development of antimalarial vaccines.

RTS,S/AS01, also called Mosquirix, was designed by Walter Army Institute and GSK corporation in 1987. RTS,S/AS01 is a *Plasmodium falciparum* CSP-based recombinant protein vaccine and contains the NANP major repeats and C-terminal domain of CSP, which is coexpressed with fused and free hepatitis B surface antigen (HBsAg) at a ratio of 1:3 and formulated with the AS01 adjuvant. In 2011 and 2012, phase III studies showed that RTS,S/AS01 is safe and tolerant, and had a moderate protection efficacy in reducing both mortality and morbidity of infants and children in malaria-endemic regions. In Oct 2021, RTS,S/AS01 was approved by WHO, which allowed the vaccination of children in malaria-endemic regions. Therefore, RTS,S/AS01 became the first licensed malaria vaccine to be used in Africa. In a major analysis in Africa, RTS,S/AS01 exhibited considerable effect in reducing deaths and severe malaria. However, RTS,S/AS01 is relatively expensive, and could not be manufactured in enough doses for vaccination.

To improve the immunogenicity of the CSP-based malaria vaccine, R21, a next-generation RTS,S-like vaccine, was developed by Professor Adrian V. S. Hill at the University of Oxford. In contrast to RTS,S, R21 particles are formed from a single CSP-HBsAg fusion protein, which leads to a vaccine composed of a much higher proportion of CSP than RTS,S. Therefore, R21 was designed to elicit a stronger anti-CSP antibody response while minimizing the anti-HBsAg antibody response, making it a promising RTS,S-like vaccine. In a phase II trial, R21 in the adjuvant Matrix-M was also found to be safe and highly immunogenic in African children and showed promising high-level efficacy. Furthermore, R21/Matrix-M costs significantly less. It is also easier to manufacture than Mosquirix and has been approved as the second malaria vaccine by the WHO to prevent malaria.

Vaccination with RTS,S/AS01 and R21/Matrix-M can induce antibodies against CSP, which immobilize sporozoites and prevent hepatocyte infection. However, anti-CSP antibodies could not exert their neutralization effect on sporozoites that had already invaded hepatocytes, and the elimination of parasites in hepatocytes is largely dependent on parasite-specific CD8⁺ T cells. Recent studies confirmed that tissue-resident memory CD8⁺ T cells (CD8⁺ Trms) form a frontline defense mechanism against liver-stage malarial infections. Therefore, elucidation of the regulatory mechanism of liver CD8⁺ Trms, identification of the protective antigens recognized by CD8⁺ Trms, and subsequent design of an effective malaria prophylactic vaccine capable of simultaneously inducing high titers of anti-CSP antibodies and malaria-specific CD8⁺ Trms responses should be one of the primary research directions in the future.

The licensed RTS,S/AS01 and R21/Matrix-M provided powerful tools for fighting malaria. However, these two vaccines only reduce the morbidity and mortality of children in malaria-endemic regions, and their roles in the prevention of malaria infection remain to be defined. Furthermore, a much higher efficacy of malaria-preventive and transmission-blocking vaccines is required to control and eliminate malaria worldwide.

malaria, vaccine, breakthrough, RTS,S/AS01, R21/Matrix-M

doi: [10.1360/TB-2024-0210](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0210)