科学通报 2024 年 第 69 卷 第 33 期: 4787 ~ 4788
mRNA技术与生物医药应用专辑 悦读科学
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

环形RNA及其编码的隐肽是极具潜力的肿瘤疫苗

毕艾薇[1], 邓雯[1], 黄迪[2], 苏士成[1,2*]

1. 中山大学孙逸仙纪念医院, 生物治疗技术中心, 广州 510120;
2. 中山大学孙逸仙纪念医院, 乳腺肿瘤中心, 广州 510120
* 联系人, E-mail: sushch@mail.sysu.edu.cn

Circular RNAs and their encoded cryptic peptides: Frontier in tumor vaccines

Aiwei Bi[1], Wen Deng[1], Di Huang[2] & Shicheng Su[1,2*]

[1] *Biotherapy Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China;*
[2] *Breast Tumor Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China*
* Corresponding author, E-mail: sushch@mail.sysu.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2024-0626

近10年来, 肿瘤免疫治疗快速发展, 目前已进入精准诊疗阶段. 抗原靶点的选择是肿瘤个性化免疫治疗的关键环节. 靶点特异性、免疫原性等特征与免疫治疗的抗肿瘤疗效和副作用紧密相关[1]. 肿瘤新抗原是肿瘤细胞变异而编码产生的可以激活免疫系统的“非己”多肽. 由于其在正常组织中表达水平较低或不表达, 是安全性更高的个性化免疫治疗靶点[2,3]. 针对肿瘤新抗原的抗体药物、过继性免疫细胞治疗、肿瘤疫苗等创新疗法正处于肿瘤免疫治疗领域的前沿. 目前, 实体瘤中的肿瘤新抗原靶点少、应答率低、持续时间短, 亟待发现能持续激活强免疫效应的肿瘤新抗原[4].

既往认为肿瘤新抗原由蛋白质编码基因组中的非同义突变产生[5,6]. 然而大部分人类肿瘤的突变负荷较低[7], 而且只有一小部分突变的蛋白质编码基因具有足够的免疫原性以引起免疫反应[8]. 针对低突变负荷的乳腺癌患者, 我们分析了肿瘤组织中能够与人白细胞抗原I类分子(HLA-I)结合的免疫肽组, 结合全外显子测序和RNA测序, 并未鉴定出肿瘤突变抗原[9]. 提示有DNA层面以外的肿瘤新抗原产生机制, 亟待采取新的肿瘤新抗原发现方式.

最新研究表明, 一些与HLA结合的肽段来源可能超出了传统认识中的基因编码区[10]. mRNA可变剪接产生的异构体、长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)或mRNA两端的非翻译区(untranslated region, UTR)等, 可以通过非经典翻译方式产生隐性抗原肽[11]. 然而, 隐肽对抗肿瘤免疫的分子作用机制和重要性仍不明. 为了判断乳腺癌患者肿瘤组织的免疫肽组中是否存在隐肽, 我们结合核糖体测序得到的翻译组, 鉴定出一部分来自于非编码RNA的免疫原性多肽. 通过反转RNA测序和多重样本验证, 发现circFAM53B是潜在的肿瘤新抗原. 分析发现, circFAM53B在超过60%的乳腺癌患者中高表达, 在乳腺浸润性导管癌中阳性率高达93%; 在正常乳腺组织和其他器官中表达量极低, 甚至检测不到. 因此, circFAM53B作为潜在的肿瘤新抗原, 在乳腺癌中适用范围广、安全性高, 具有极大的应用潜力.

高免疫原性是筛选肿瘤新抗原的关键指标[12]. 我们发现, 负载了circFAM53B或其编码隐肽的树突状细胞(dendritic cell, DCs)能够有效激活T细胞, 使其分化为抗原特异的细胞毒性T细胞, 识别并清除肿瘤. 在乳腺癌和黑色素瘤小鼠模型中, 静脉注射circFAM53B的脂质体封装RNA疫苗, 或皮下注射circFAM53B的多肽联合佐剂疫苗, 均可激发强烈的抗原特异性免疫反应, 增加抗原特异性T细胞肿瘤局部浸润, 显著抑制肿瘤生长和肺转移. 深入免疫原性产生的分子机制探索, 我们发现circFAM53B由FAM53B基因外显子2反向剪接形成. 相比于线性版本, circFAM53B在成环连接处编码了特异的氨基酸序列. 第192~200位氨基酸具有强免疫原性, 与HLA分子具有高亲和性(图1).

肿瘤新抗原是肿瘤免疫治疗的基石. 既往认为肿瘤新抗原是DNA层面突变编码的抗原肽, 然而大多数肿瘤突变负荷低, 免疫原性弱. 我们的研究从非编码区出发, 发现环形RNA通过非经典翻译产生隐性抗原肽, 可有效诱导抗原特异性T细胞产生, 激发强烈的抗肿瘤免疫反应. 环形RNA在肿瘤细胞中具有较高的特异性、免疫原性和丰度, 利用肿瘤特异性

© 2024《中国科学》杂志社

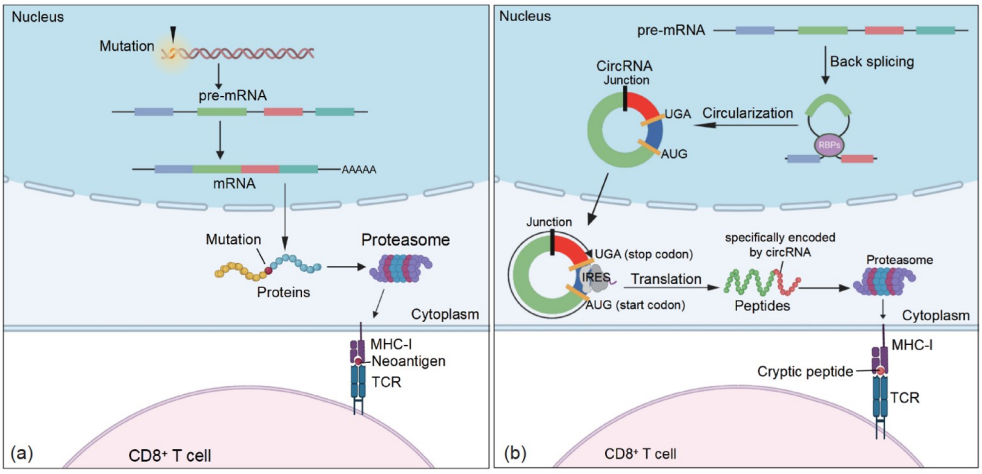


图 1 (网络版彩色) 肿瘤新抗原激活抗肿瘤免疫反应. (a) 肿瘤蛋白编码区基因突变编码的抗原肽激活抗肿瘤免疫反应; (b) 肿瘤特异性环状RNA通过编码隐肽激活抗肿瘤免疫反应. 图片使用BioRender.com创建

Figure 1 (Color online) Tumor neoantigens drive antigen-specific T cells immune response. (a) Mutation-derived antigenic peptides within protein-coding regions activate anti-tumor immune response; (b) tumor-specific circular RNAs activate anti-tumor immune response by encoding cryptic peptides. This figure was created with BioRender.com

环状RNA及其编码的隐肽进行疫苗接种, 可能是一种极具潜力的抗肿瘤免疫治疗策略. 我们的研究将肿瘤新抗原产生的认识从DNA层面拓展到RNA层面, 极大拓宽了肿瘤疫苗等免疫治疗的思路.

推荐阅读文献

1 Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature, 2011, 480: 480–489
2 Xie N, Shen G, Gao W, et al. Neoantigens: Promising targets for cancer therapy. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 9
3 Schumacher T N, Scheper W, Kvistborg P. Cancer neoantigens. Annu Rev Immunol, 2019, 37: 173–200
4 Schumacher T N, Schreiber R D. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science, 2015, 348: 69–74
5 Jiang T, Shi T, Zhang H, et al. Tumor neoantigens: From basic research to clinical applications. J Hematol Oncol, 2019, 12: 93
6 Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. Science, 2018, 359: 1355–1360
7 McGrail D J, Pilié P G, Rashid N U, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. Ann Oncol, 2021, 32: 661–672
8 Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade–based immunotherapy. Science, 2018, 362: eaar3593
9 Huang D, Zhu X, Ye S, et al. Tumour circular RNAs elicit anti-tumour immunity by encoding cryptic peptides. Nature, 2024, 625: 593–602
10 Laumont C M, Vincent K, Hesnard L, et al. Noncoding regions are the main source of targetable tumor-specific antigens. Sci Transl Med, 2018, 10: eaau5516
11 Smith C C, Selitsky S R, Chai S, et al. Alternative tumour-specific antigens. Nat Rev Canc, 2019, 19: 465–478
12 Lang F, Schrörs B, Löwer M, et al. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21: 261–282