

· 综述 ·

治疗黑色素瘤的 DC 疫苗研究新进展

张馨月^{1,2,3}, 台宗光², 朱全刚², 陈中建², 鲍蕾蕾^{1,3} (1. 江西中医药大学, 江西 南昌, 330004; 2. 上海市皮肤病医院, 上海, 200443; 3. 海军军医大学第三附属医院药材科, 上海, 200438)

[摘要] 黑色素瘤是最具侵袭性的皮肤恶性肿瘤, 易发生早期转移和治疗后复发。治疗性肿瘤疫苗是新兴的免疫疗法, 具有毒性低以及可抑制肿瘤转移的特点。目前已有多个针对黑色素瘤治疗性疫苗的研究, 其中黑色素瘤治疗性树突状细胞(DC)疫苗引起了广泛关注。虽然肿瘤治疗性 DC 疫苗在黑色素瘤中的疗效已被多项研究证实, 但该类疫苗存在免疫效应不足、单独使用疗效不佳等问题, 仍具有较大的改进空间。本文对黑色素瘤的治疗性 DC 疫苗的研究现状进行了综述, 并对肿瘤治疗性 DC 肿瘤的研究重点及优化策略进行展望。

[关键词] 黑色素瘤; 治疗性肿瘤疫苗; 树突状细胞; 免疫疗法

[文章编号] 2097-2024(2023)11-0643-05 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202211043

Research progress on therapeutic DC vaccine against melanoma

ZHANG Xinyue^{1,2,3}, TAI Zongguang², ZHU Quanguang², CHEN Zhongjian², BAO Leilei^{1,3} (1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 China; 2. Shanghai Skin Disease Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai, 200443 China; 3. Department of Pharmacy, Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, 200438 China)

[Abstract] Melanoma is the most aggressive skin malignant tumor, which is prone to early metastasis and relapse after treatment. Therapeutic tumor vaccines are new immunotherapies, which have the advantages of low toxicity and inhibiting tumor metastasis. Melanoma has a high mutation load and a large number of specific antigens. Currently, various types of tumor vaccines have been developed for melanoma, especially those based on dendritic cells (DC). Although the efficacy of therapeutic DC vaccines in melanoma has been confirmed by a number of studies, these vaccines still have problems such as insufficient immune effect and poor efficacy when used alone, and there is still a large room for improvement. In this paper, the current research status of therapeutic DC vaccines for melanoma was reviewed, and the research key points and optimization strategy of therapeutic DC tumor were prospected.

[Key words] melanoma; therapeutic tumor vaccine; dendritic cell; immunotherapy

黑色素瘤由遗传和环境等因素诱导的表皮黑色素细胞恶变引起, 是最具侵袭性的皮肤恶性肿瘤^[1]。近年来黑色素瘤成为发病率增长最快的恶性肿瘤, 发病率的年增长高达 3%~5%。我国黑色素瘤年发病率虽然明显低于西方国家, 但仍呈现较快的增长势头^[2-3]。早期黑色素瘤治疗方式以手术为主, 而对于我国黑色素瘤患者而言, 由于早期诊断不足、亚型的分布异于西方国家, 需要系统治疗的患者群体比例较高。晚期或转移性黑色素瘤的治疗策略包括: 化学疗法、放射疗法、靶向疗法和免疫疗法。化疗与放疗因其非特异性和治疗抗性, 在晚期黑色素瘤治疗中的意义有限。根据特定突变基因

的靶向疗法应用广泛, 但易产生耐药性, 在治疗的数月内即导致复发^[4]。晚期黑色素瘤的发病率较高, 在美国癌症新发病例中排名第五。仅在 2022 年, 美国有 99 780 例新发黑色素瘤病例, 其中死亡病例 7 650 例^[5]。由于黑色素瘤较高的发病率以及晚期黑色素瘤的治疗抗性, 因此寻找新型有效的晚期黑色素瘤治疗方法成为了目前黑色素瘤治疗学的研究重点。

黑色素瘤是典型的高突变负荷肿瘤, 具有高免疫原性特征^[6], 对免疫疗法较为敏感。在众多免疫疗法中, 治疗性疫苗目的在于诱导针对肿瘤表达抗原的免疫识别, 可以有效抑制黑色素瘤的转移与复发, 并且毒性较低, 这种优势是其他疗法所不具备的^[7]。随着对肿瘤抗原呈递和免疫反应生物学的理解, 研究者开始关注于针对特异抗原的疫苗设计优化。

由于树突状细胞(DC)可产生激活 T 细胞的全部信号, 在肿瘤免疫反应的启动、编程和调节中起

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82172706, 82073385)

[作者简介] 张馨月, 硕士研究生, 研究方向: 黑色素瘤的免疫治疗, Email: luna_zhang163@163.com

[通信作者] 鲍蕾蕾, 副主任药师, 研究方向: 基于先进递药系统的肿瘤免疫疗法, Email: annabao212@126.com

着关键作用,因此肿瘤治疗性 DC 疫苗成为了黑色素瘤治疗性疫苗的研究热点。本文将肿瘤治疗性 DC 疫苗在黑色素瘤中的研究及应用现状进行归纳整理,并对其局限性以及可能的改进策略进行探讨。

1 肿瘤治疗性 DC 疫苗的原理

肿瘤治疗性疫苗通过让免疫细胞识别肿瘤特异性抗原,调动人体的免疫系统来打击肿瘤细胞,在免疫机制上它跟传统的预防性疫苗有相似之处,是一种针对肿瘤的免疫疗法。目前共有 4 种类型的疫苗用于治疗黑色素瘤,其中包括基于肿瘤细胞的疫苗、基于肽的疫苗和基于基因的疫苗以及基于 DC 的疫苗^[8-9]。

DC 作为主要的抗原递呈细胞是近年来肿瘤疫苗的研究热点^[10]。由于 DC 是促进 T 细胞免疫效应的关键一环^[11],在针对肿瘤的免疫反应中,DC 采用多种机制摄取肿瘤相关抗原(TAA),通过在淋巴组织中迁移,并调节促炎因子及趋化因子的生成,最终调控 T 细胞的归巢,引发适应性免疫^[12]。肿瘤抗原和 DC 作为基于 DC 的治疗性肿瘤疫苗发挥作用的主要成分,在组成疫苗时有两种形式,一种是提取患者体内原代 DC,在体外携带抗原后,作为疫苗回输体内。这类负载抗原的疫苗比仅由抗原和佐剂组成的疫苗诱导更强的免疫反应^[10]。另外一种是通过诱导 DC 在体内摄取肿瘤抗原^[13],由此增强黑色素瘤转移患者的 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞反应^[14]。因此,肿瘤抗原和 DC 是治疗性肿瘤疫苗发挥作用过程中必不可少的元素。

1.1 肿瘤抗原

肿瘤表面的 MHC 抗原引发 T 细胞的活化与增殖,从而启动针对肿瘤细胞的免疫反应。MHC I 类抗原呈递通常激活 CD8⁺ T 细胞,而 MHC II 类抗原呈递激活 CD4⁺ T 细胞^[14]。通过疫苗诱导的免疫反应使肿瘤得到缓解并形成针对肿瘤的长期免疫记忆,抑制复发以达到产生最佳免疫效应^[12]。疫苗佐剂通常会刺激抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)上的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)。这些 PRR 可识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)等激活 APC,增加抗原传递,从而激活 NK、T 细胞等免疫效应细胞。疫苗佐剂与肿瘤相关抗原共同作用可改善特异性免疫反应,从而增强抗肿瘤疗效^[15-16]。

1.2 树突状细胞

DC 是最重要的 APC^[17],包括多种不同功能的亚型。常规 DC(cDC)负责呈递抗原,是肿瘤疫苗发挥作用的重要环节。cDC 促进肿瘤部位的 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞迁移到淋巴系统并建立免疫记忆^[18]。未成熟 cDC 最初停留在淋巴组织之外,可通过 Toll 样受体(TLR)信号,响应来自肿瘤细胞的 DAMP 成为成熟 cDC^[19]。成熟 cDC 专门从事抗原摄取以及向幼稚 T 细胞的呈递抗原,参与形成第一信号(MHC-抗原肽-TCR 复合物)以及第二信号(APCs 膜上的共刺激因子),以激活肿瘤特异性 T 细胞^[20]。不同亚型 cDC 细胞激活的 T 细胞不同,cDC1 是主要的 cDC 亚型^[21],通常将内源性抗原捕获并加工成抗原肽/MHC I 分子以激活 CD8⁺ T 细胞,在迁移到淋巴结后 cDC1 将产生重要的抗肿瘤细胞因子 IL-12;cDC2 主要负责将外源性抗原肽捕获并加工成抗原肽/MHC II 分子以激活 CD4⁺ T 细胞,并分泌 IL-10、IL-12、IL-23 和 TNF- β ^[22]等细胞因子。

2 黑色素瘤治疗性 DC 疫苗的构建策略

目前基于 DC 的治疗性肿瘤疫苗构建策略主要有:①常规的肿瘤治疗性疫苗;②靶向体内 DC 的肿瘤治疗性疫苗;③体外 DC 过继的肿瘤治疗性疫苗。

常规的肿瘤治疗性疫苗涉及蛋白质或长肽形式的抗原加上有助于 DC 成熟的佐剂,如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)^[23],但这种方法缺乏靶向性,需使用对 DC 具有高亲和力的重组载体或有利于靶向 DC 的新型佐剂来增强靶向性。

靶向体内 DC 的策略包括向宿主注射与抗原结合的抗 DC 抗体(如抗 C 型凝集素)并递送适当的成熟刺激物。这种方法会触发并增强免疫,但是由于某些患者的 DC 及其受体可能会发生改变,因此易导致免疫耐受^[24]。

体外 DC 过继的肿瘤治疗性疫苗首先分离患者外周血单核细胞或者骨髓中的 CD34⁺前体细胞,体外诱导分化为未成熟 DC,然后加载肿瘤抗原并经促炎细胞因子活化,最后注射回宿主体内激活抗肿瘤特异性免疫^[25-26]。

黑色素瘤治疗性 DC 疫苗已开展了多项临床试验(表 1)。与辐照灭活的肿瘤细胞疫苗相比,治疗性 DC 疫苗在黑色素瘤患者中具有更好的预后^[27];经过基因修饰而分泌 GM-CSF 的 DC 疫苗在预防黑色素瘤肺转移方面也优于常规的肿瘤细胞疫苗^[28]。

表 1 黑色素瘤治疗性 DC 疫苗的临床试验

DC 疫苗方案	临床试验编号	临床试验阶段	开始日期	临床试验结果
DC-疫苗	NCT01042366	II 期	2002 年	因进展缓慢而终止, 不良反应发生率较高
自体肿瘤细胞的抗原 DC 疫苗	NCI-V01-1646	II 期	2003 年	治疗耐受性良好, 在 54 例患者的临床试验中, 30 例患者 5 年生存率高达 54%
DC-疫苗	NCT00125749	I 期	2005 年	中位生存率提高
自体肿瘤细胞的抗原 DC 疫苗	NCT00436930	II 期	2007 年	与肿瘤细胞疫苗相比, DC 疫苗组的生存率较优, 中位生存时间 15.9 个月, 2 年生存率为 72%
自体肿瘤细胞的抗原 DC 疫苗	NCT00948480	II 期	2009 年	注射疫苗的患者中位生存期延长 22.9 个月, 死亡风险降低 70%
基于 pDC 的疫苗	NCT01690377	I 期	2012 年	14 例患者中有 4 例获得长期无进展生存 (12 ~ 35 个月), 且其中 3 例与 T 细胞应答增强有关
免疫检查点抑制剂和基于 DC 的疫苗	NCT02678741	I / II 期	2016 年	与免疫检查点抑制剂联合应用导致疫苗有效性增强
含有肽的天然髓系 DC 疫苗	NCT02993315	III 期	2016 年	在进行中
派姆单抗、环磷酰胺和 DC 疫苗	NCT03092453	I 期	2017 年	在进行中
自体全肿瘤细胞裂解物诱导的自体 DC 联合化疗药物环磷酰胺	NCT03671720	I 期	2018 年	在进行中

3 黑色素瘤治疗性 DC 疫苗的优化方向

3.1 促进 DC 的成熟及迁移

黑色素瘤的治疗性疫苗的应用已显示出良好前景, 但该类疫苗效力的进一步提高仍面临着瓶颈, 部分临床试验中产生的令人失望的结果可能是由于 DC 不成熟所致。未成熟 DC 无法进行有效迁移, 而且 MHC II 和共刺激分子的表达也会随之减少, 导致 DC 无法有效刺激 T 细胞, 最终降低疫苗疗效。因此, 诱导 DC 成熟及迁移成为了改进肿瘤治疗性 DC 疫苗效力的主要策略。

刺激 DC 成熟的一种方法是使用 CD40 抗体。CD40 是 DC 上的一种共刺激受体, 可促进 DC 成熟和 CD8⁺ T 细胞激活。此外, Toll 样受体激动剂可以刺激 DC 的模式识别受体以促进抗原加工后呈递给 T 细胞。黑色素瘤疫苗佐剂中常用的 TLR3 激动剂聚肌苷-聚胞苷酸 (poly-I : C), 这种 TLR3 激动剂诱导 DC 成熟以产生具有更强细胞毒作用的 CD8⁺ T 和 NK 细胞^[15]。将 CD40 抗体添加到 TLR3 激动剂与新抗原组合的疫苗中可促进新抗原特异性 T 细胞在肿瘤微环境中的增殖, 该策略仍需要在人体中进行评估^[29]。疫苗与 PGE2 联用可提高 DC 活力及迁移能力。另一方面, PGE2 会抑制 DC 分泌 IL-12, 在缺乏 IL-12 的情况下会诱导 FoxP3⁺ 调节性 T 细胞 (Tregs) 产生, 形成免疫抑制的肿瘤微环境^[30], 该策略不利于疫苗后续的免疫效应。虽然通过淋巴细胞成熟的 DC 的迁移能力不如通过 PGE2 刺激的 DC^[30], 但这一方法可避免免疫抑制作用, 用针对 CD3/CD28 的抗体刺激的自

体淋巴细胞数量, 可以增加 IFN- γ 和 TNF- α 的产生, 进一步刺激 DC 表达 CD80、CD83 和 CCR7, 有助于 DC 的成熟及迁移。

3.2 改善肿瘤微环境

免疫治疗中另一个不容忽视的问题是肿瘤免疫抑制微环境。CpG 是一种富含胞嘧啶和鸟嘌呤的寡脱氧核苷酸片段, 为 TLR9 的激动剂, 可诱导 DC 成熟和增加共刺激标志物以及促炎细胞因子表达, 从而改善肿瘤内免疫抑制微环境^[15, 31]。与 cDC 相比, pDC 更倾向于增强先天免疫细胞的细胞活性, 将 pDC 应用于治疗性肿瘤疫苗, 也可改善肿瘤免疫抑制微环境。pDC 表达高水平的 CXCR3 以及 CCR5 配体, 可吸引更多的 NK 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD56⁺ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞。黑色素瘤患者在接种受病毒刺激的 pDC 疫苗后, 免疫效应细胞的数量大量增加, 提高了患者总生存率。pDC 与 cDC 两个 DC 亚群结合, 将 pDC 的对 Th1 型化学吸引特性与 cDC 的激活效应 T 细胞的特性结合起来, 协同提高疫苗效力^[32]。

3.3 肿瘤相关抗原递送

使用来自患者自体的肿瘤相关抗原可带来更好的临床结果^[33-34]。自体 TAA 可以从自体肿瘤细胞的裂解物、mRNA 和自体肿瘤细胞系的 mRNA、裂解物中获得。使用患者自体肿瘤衍生突变肽的 DC 疫苗增强了 T 细胞对 TAA 反应的潜力, 可识别来自于患者本身全部的肿瘤新抗原^[35], 大大降低了黑色素瘤转移的可能性。

提高肿瘤治疗性 DC 疫苗的疗效也依赖于递送抗原的方法。采用纳米系统递送抗原, 可起到延

长疫苗的生物活性、增强疫苗的生物利用度、防止抗原降解和可控的抗原释放等作用。纳米系统通过包埋或吸附等方式携带抗原,携带方式的不同会影响 DC 亚群的分化^[36]。阳离子脂质体是较常用的纳米技术,阳离子脂质体在介导 DC 成熟、抗原向 MHC I 类分子的呈递中显示出了适用性,可与佐剂或单克隆抗体结合进一步增强疗效^[37]。

3.4 免疫联合治疗

疫苗和免疫检查点抑制剂的联合应用将对黑色素瘤产生更好的疗效^[38]。针对 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 的单克隆抗体在肿瘤治疗中的临床应用是免疫疗法的一项重大进展。包括伊匹单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和阿替利珠单抗在内的单克隆抗体可阻断抗肿瘤免疫反应的抑制^[39]。

与肿瘤治疗性 DC 疫苗联合效果较好的是抗 CTLA-4 抗体,后者通过解除 CTLA-4 对 CD28-CD80 共刺激信号的抑制作用来促进初始免疫反应。TriMixDC-MEL 是负载了黑色素瘤抗原的 TriMixDC 疫苗,利用电穿孔法导入激活 TLR4 的 mRNA,可以优化 DC 的免疫刺激能力^[40]。一项临床试验将 TriMixDC-MEL 与伊匹单抗(CTLA-4 抗体)联合应用于晚期黑色素瘤患者,该组合在具备良好安全性的同时取得了高效且持久的抗肿瘤免疫效应^[41]。利用电穿孔方法制备基于 mRNA 的治疗性 DC 疫苗可减少生成细胞产品所需的操作,是制备这类黑色素瘤治疗性 DC 疫苗常用的方法^[41-42]。

4 总结与展望

在多项黑色素瘤的研究中发现,DC 可捕获、处理和呈递抗原,调动免疫细胞参与抗肿瘤,具有启动免疫反应、激活抗肿瘤的 T 细胞、调节并维持免疫反应的功能,弥合先天免疫和获得性免疫之间的差距^[17, 43],这也成为了 DC 疫苗的潜在益处。虽然 DC 疫苗是抑制黑色素瘤转移的有效手段,但是 20 多年前基于 DC 的疫苗的首次尝试的结果并不理想。DC 的不成熟以及肿瘤微环境的免疫障碍是 DC 疫苗应用中所需要解决的主要问题。为增强其疗效可采用以下方法:适当的疫苗佐剂刺激 DC 成熟或迁移、增强效应 T 细胞功能的免疫激动剂,选择合适的抗原载体招募更多的免疫细胞以改善肿瘤内部的免疫微环境、采用自体肿瘤作为抗原或改进抗原的递送等。此外,DC 疫苗与免疫检查点抑制剂联合治疗的方法对黑色素瘤也行之有效。

总之,治疗性 DC 疫苗在预防或延迟黑色素瘤复发和转移中展现了独特优势,在个性化医疗非常

有前景,具备临床安全性上的优势,未来 DC 方面疫苗在黑色素瘤以及其他肿瘤治疗领域将有更好的应用。

【参考文献】

- [1] PALUNCIC J, KOVACEVIC Z, JANSSON P J, et al. Roads to melanoma: key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(4): 770-784.
- [2] ZHANG S W, SUN K X, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2021, 1(1): 2-11.
- [3] 高天文,郭伟楠.中国黑色素瘤研究进展与新治疗策略[J].*中华皮肤科杂志*, 2021, 54(1): 27-32.
- [4] OLBRYT M, PIGLOWSKI W, RAJCZYKOWSKI M, et al. Genetic profiling of advanced melanoma: candidate mutations for predicting sensitivity and resistance to targeted therapy[J]. *Targ Oncol*, 2020, 15(1): 101-113.
- [5] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2023, 73(1): 17-48.
- [6] WEISS S A, WOLCHOK J D, SZNOL M. Immunotherapy of melanoma: facts and hopes[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(17): 5191-5201.
- [7] GUO C Q, MANJILI M H, SUBJECK J R, et al. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future[J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 119: 421-475.
- [8] SCHWARTZENTRUBER D J, LAWSON D H, RICHARDS J M, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(22): 2119-2127.
- [9] BUTTERFIELD L H, VUJANOVIC L, SANTOS P M, et al. Multiple antigen-engineered DC vaccines with or without IFN α to promote antitumor immunity in melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 113.
- [10] DING Z Y, LI Q, ZHANG R, et al. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 26.
- [11] MOSAHEB M M, BROWN M C, DOBRIKOVA E Y, et al. Harnessing virus tropism for dendritic cells for vaccine design[J]. *Curr Opin Virol*, 2020, 44: 73-80.
- [12] MIRANDA L, Broz, . Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 638-652.
- [13] 肖鹏,曹雪涛,王青青.恶性肿瘤免疫治疗的现状 & 展望[J].*实用肿瘤杂志*, 2016, 31(1): 5-9.
- [14] Hélène, Salmon, . Expansion and activation of CD103⁺ dendritic cell progenitors at the tumor site enhances tumor responses to therapeutic PD-L1 and BRAF inhibition[J]. *Immunity*, 2016, 44(4): 924-938.
- [15] KWAK M, LEICK K M, MELSEN M M, et al. Vaccine strategy in melanoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(3): 337-351.
- [16] Roberts E, Broz M, Binnewies M, et al. Critical Role for

- CD103(+)/CD141(+) Dendritic Cells Bearing CCR7 for Tumor Antigen Trafficking and Priming of T Cell Immunity in Melanoma[J]. *Cancer Cell*, 2016: 324-336.
- [17] GARDNER A, DE MINGO PULIDO Á, RUFFELL B. Dendritic cells and their role in immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 924.
- [18] WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 7-24.
- [19] PATIDAR A, SELVARAJ S, SARODE A, et al. DAMP-TLR-cytokine axis dictates the fate of tumor[J]. *Cytokines*, 2018, 104: 114-123.
- [20] JONGBLOED S L, KASSIANOS A J, MCDONALD K J, et al. Human CD141+ (BDCA-3)+ dendritic cells (DCs) represent a unique myeloid DC subset that cross-presents necrotic cell antigens[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(6): 1247-1260.
- [21] GUILLIAMS M, GINHOUX F, JAKUBZICK C, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(8): 571-578.
- [22] COLLIN M, BIGLEY V. Human dendritic cell subsets: an update[J]. *Immunology*, 2018, 154(1): 3-20.
- [23] VanDeLaar, L, Coffèr, et al. Regulation of dendritic cell development by GM-CSF: Molecular control and implications for immune homeostasis and therapy[J]. *Blood the Journal of the American Society of Hematology*, 2012.
- [24] SCHULER G. Dendritic cells in cancer immunotherapy[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(8): 2123-2130.
- [25] RODRÍGUEZ PÉREZ Á, CAMPILLO-DAVO D, VAN TENDELOO V F I, et al. Cellular immunotherapy: a clinical state-of-the-art of a new paradigm for cancer treatment[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(11): 1923-1937.
- [26] SAADELDIN M K, ABDEL-AZIZ A K, ABDELLATIF A. Dendritic cell vaccine immunotherapy; the beginning of the end of cancer and COVID-19. A hypothesis[J]. *Med Hypotheses*, 2021, 146: 110365.
- [27] PALUCKA A K, UENO H, CONNOLLY J, et al. Dendritic cells loaded with killed allogeneic melanoma cells can induce objective clinical responses and MART-1 specific CD8+ T-cell immunity[J]. *J Immunother*, 2006, 29(5): 545-557.
- [28] SABADO R L, BHARDWAJ N. Dendritic cell immunotherapy[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2013, 1284(1): 31-45.
- [29] MIURA R, SAWADA S I, MUKAI S A, et al. Synergistic anti-tumor efficacy by combination therapy of a self-assembled nanogel vaccine with an immune checkpoint anti-PD-1 antibody[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(14): 8074-8079.
- [30] YI D H, APPEL S. Current status and future perspectives of dendritic cell-based cancer immunotherapy[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 78(2): 167-171.
- [31] LEE M, PARK C S, LEE Y R, et al. Resiquimod, a TLR7/8 agonist, promotes differentiation of myeloid-derived suppressor cells into macrophages and dendritic cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(9): 1234-1240.
- [32] Beek J P V, Georgina Flórez-Grau, Gorris M A J, et al. Human pDCs Are Superior to cDC2s in Attracting Cytolytic Lymphocytes in Melanoma Patients Receiving DC Vaccination[J]. *Cell Reports*, 2020, 30(4): 1027-1038. e4.
- [33] DILLMAN R O, CORNFORTH A N, DEPRIEST C, et al. Tumor stem cell antigens as consolidative active specific immunotherapy: a randomized phase II trial of dendritic cells versus tumor cells in patients with metastatic melanoma[J]. *J Immunother*, 2012, 35(8): 641-649.
- [34] SQUADRITO M L, CIANCARUSO C, HANSEN S K, et al. EVIR: chimeric receptors that enhance dendritic cell cross-dressing with tumor antigens[J]. *Nat Methods*, 2018, 15(3): 183-186.
- [35] CARRENO B M, MAGRINI V, BECKER-HAPAK M, et al. Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells[J]. *Science*, 2015, 348(6236): 803-808.
- [36] ZUPANČIČ E, CURATO C, KIM J S, et al. Nanoparticulate vaccine inhibits tumor growth via improved T cell recruitment into melanoma and huHER2 breast cancer[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(3): 835-847.
- [37] YAZDANI M, JAAFARI M R, VERDI J, et al. Ex vivo-generated dendritic cell-based vaccines in melanoma: the role of nanoparticulate delivery systems[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(5): 333-349.
- [38] PAYANDEH Z, YARAHMADI M, NARIMAN-SALEH-FAM Z, et al. Immune therapy of melanoma: overview of therapeutic vaccines[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 14612-14621.
- [39] Celluzzi C M, Falo L D. Epidermal Dendritic Cells Induce Potent Antigen-Specific CTL-Mediated Immunity[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 1997, 108(5): 716-720.
- [40] S, Wilgenhof. A phase IB study on intravenous synthetic mRNA electroporated dendritic cell immunotherapy in pretreated advanced melanoma patients[J]. *Annals of Oncology*, 2013.
- [41] WILGENHOF S, CORTHALS J, HEIRMAN C, et al. Phase II study of autologous monocyte-derived mRNA electroporated dendritic cells (TriMixDC-MEL) plus ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12): 1330-1338.
- [42] WILGENHOF S, CORTHALS J, VAN NUFFEL A M T, et al. Long-term clinical outcome of melanoma patients treated with messenger RNA-electroporated dendritic cell therapy following complete resection of metastases[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(3): 381-388.
- [43] FANG P, LI X Y, DAI J, et al. Immune cell subset differentiation and tissue inflammation[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 97.

【收稿日期】 2022-11-15 【修回日期】 2023-05-08

【本文编辑】 李春德