

· 双清论坛:重大疾病疫苗研究的关键科学问题 ·

## 重大疾病疫苗研究的关键科学问题

——第224期双清论坛学术综述

洪 微 徐岩英 孙瑞娟

国家自然科学基金委员会 医学科学部,北京 100085

**[摘要]** 预防性疫苗的接种是针对传染病最经济和最有效的防治措施,被评为二十世纪最伟大的公共卫生成就。疫苗也被认为可能是肿瘤、代谢性疾病、退行性疾病等慢病最具潜力的防治手段。疫苗涉及国家安全,是国家战略医药产业之一,因此提升疫苗研发能力必须作为国家战略进行布局。2019年国家自然科学基金委员会医学科学部、生命科学部、信息科学部、化学科学部与政策局联合主办了“重大疾病疫苗研究的关键科学问题”双清论坛,专家围绕疫苗免疫原、佐剂、递送系统、疫苗效应的免疫保护性与免疫记忆机制、疫苗研制的新策略与新系统与技术进展、疫苗流行病学、疫苗评价技术体系建立等主题研讨,分析了疫苗研究面临的挑战,提出了我国重大疾病疫苗研究的战略方向。本文为这次双清论坛的学术综述。

**[关键词]** 疫苗免疫原;佐剂;疫苗效应;免疫记忆;免疫策略;流行病学

预防性疫苗的接种被评为20世纪最伟大的公共卫生成就,至今仍是世界各国医疗卫生的重要国策<sup>[1,2]</sup>。我国疫苗产业为消灭天花和本土野生脊髓灰质炎等传染病以及延长国人平均寿命做出了重大贡献。

尽管疫苗是传染病最经济和最有效的防治措施,也是肿瘤、代谢性疾病、老年认知性疾病等慢病最具潜力的防治手段,但目前健康与公共卫生仍面临巨大的挑战,再现传染病时有起伏,新现传染病不断发生,全球每年约1700万人死于传染病,其中三分之二因无疫苗可用,三分之一与疫苗质量或应用有关<sup>[3]</sup>。近年,“问题疫苗事件”也受到公众广泛关注。同时,针对肿瘤等重大疾病,目前仅有一项HPV预防性疫苗,远不能满足人民日益增长的对健康保障的需求。因此,疫苗涉及国家安全,是国家战略医药产业之一,提升疫苗研发能力必须作为国家战略进行布局。

疫苗由免疫原、佐剂与载体构成。免疫原决定了所活化免疫应答攻击的靶向性;佐剂决定了免疫应答的强度;载体作为免疫原存在的形式,则主导了



洪微 医学博士,研究员,国家自然科学基金委员会医学科学部四处处长,医学免疫学项目主任。主要研究方向为自身免疫性疾病的基础和临床研究,关于硬皮病成纤维细胞与细胞外基质相互作用在胶原蛋白合成中的调控机制的科研成果以第一完成人获2000年军队科技进步二等奖。2004年至今就职于国家自然科学基金委员会,目前主要从事医学免疫学、生殖及围生医学自然科学基金项目管理工

免疫应答的类型<sup>[4]</sup>。因此,研发有效的疫苗需要综合考虑疫苗的免疫原、佐剂与载体。尽管现有疫苗学与前沿免疫学理论和生命科学技术深度融合,疫苗的应用已达成从预防传染病拓展到非传染病、从预防发展到治疗、从暴露前到暴露后、从单种单价到多联多价、从多针免疫到少针免疫、从低毒疫苗到无毒疫苗、从流感等每年需要换毒株的高变疫苗到通用广谱疫苗等成就,但疫苗学研究仍面临巨大挑战,其经验型研究模式也达到了极限,正在发生基于免疫学前沿理论和现代生物技术融合的第三次疫苗革命<sup>[5]</sup>。目前国际范围内疫苗学面临的主要问题是:对疫苗注射前的预存免疫不清楚,导致疫苗安全事

件频发;疫苗多是针对疾病暴露前设计,而暴露后疫苗的研发亟待突破;疫苗的免疫原、新型佐剂和载体、疫苗保护作用的免疫学机制等都存在亟需解决的问题。需要免疫学、微生物学、临床医学、药学、化学、材料科学、生物信息学、流行病学等多学科的交叉合作,以寻找重大高发性疾病包括感染性疾病、肿瘤、代谢性疾病、退行性疾病等的疫苗防治的靶点,揭示疾病发生过程中关键的保护性免疫反应,开发新技术以激发高效的保护性或治疗性免疫效应,发展在体内诱导细胞毒性 T 细胞应答和保护性抗体的新策略、新技术及其应用。

本次双清论坛根据疫苗研究的现状和现存问题,设置了以下主题:疫苗免疫原研究的关键科学问题、免疫佐剂与递送系统的新趋势与关键问题、疫苗效应的免疫保护性机制及关键效应物质、疫苗免疫记忆的本质和机制、预防性疫苗与治疗性疫苗设计策略的异同、疫苗研制的新策略和新系统与技术进步、疫苗流行病学研究、影响免疫效果的宿主和环境因素、疫苗评价技术体系建立等。与会专家围绕上述九个方面进行了热烈和深入的交流讨论,形成以下共识。

## 1 重大疾病疫苗研究的现状和关键科学问题

### 1.1 疫苗免疫原研究的关键科学问题

免疫原是一类可诱导机体产生保护性免疫应答,并能与免疫应答效应分子或效应细胞相结合的物质<sup>[4]</sup>。免疫原是诱导特异性、保护性免疫应答的决定性成分,与佐剂共同构成疫苗的主要组分。疫苗免疫原的本质与通常概念的抗原一致,但并不等同于常规的抗原。疫苗免疫原可诱导针对致病因子特异的免疫保护作用,可直接来源于病原体,也可改造自病原体组分;技术上可标准化制备、可操控;可在商品化疫苗中有效呈现;可大规模工业化生产并可商品化;可方便地保存和运输。加强疫苗免疫原研究,对于疫苗发展至关重要。

免疫原决定了所活化免疫应答攻击的靶向性,设计疫苗的关键是选择或设计出合适的免疫原。传统疫苗主要是以灭活或者减毒的完整病原体为主,例如卡介苗、脊髓灰质炎疫苗等,其关键在于病原体的发现、分离、培养、减毒和收获等<sup>[6]</sup>。DNA 重组技术及多肽合成技术的出现,为第二代疫苗发展提供了坚实的技术条件,出现了亚单位疫苗和载体疫苗<sup>[4]</sup>。随着基因组学的发展,反向疫苗学、系统疫苗

学、结构疫苗学和信息疫苗学为寻找新型免疫原提供了新手段。通过对大量的数据进行计算分析和预测来优化免疫原设计,并在体内检测和验证保护性反应。新技术也为传统的减毒疫苗和灭活疫苗研究带来新的发展机遇,如将测序和生物信息学技术应用于减毒疫苗研究,鉴定疫苗减毒关键位点;应用系统疫苗学技术研究灭活疫苗抗原特性等<sup>[7, 8]</sup>。

以艾滋、结核和疟疾等为代表的疾病无法通过传统疫苗学方法获得成功疫苗,其原因是缺乏有效免疫原或免疫原高度变异,以及对人体免疫系统认识的不足。如何进行隐匿性功能表位的有效递呈或不同免疫表位的聚集,以产生高滴度的交叉保护性抗体或激活细胞免疫,是疫苗研究的核心科学问题。结构疫苗学是解决这一疫苗研究难题的新学科,其核心思路是利用分子空间结构和免疫学理论进行免疫原设计,突破天然免疫原免疫表位分布,实现功能表位的有效递呈和/或整合,改造获得有效和/或广谱的免疫原。

X 射线晶体学、核磁共振波谱和冷冻电子显微镜的技术突破大大提高了解析蛋白质三维结构的能力。结构解析可以获得关键抗原及其保护性抗体表位的原子级信息。这使得研究者能够基于结构来设计、修饰抗原并使其成为“更好”的免疫原<sup>[8, 9]</sup>。2011 年意大利科学家将脑膜炎球菌的保护性抗原因子 H 结合蛋白的表面设计成含有来自三种脑膜炎球菌抗原变体的非重叠表位,该抗原能够在小鼠中针对所有测试的变异株诱导高水平的交叉保护性抗体,证明在单个蛋白质支架上,基于结构设计多个免疫显性抗原表面是可能的<sup>[9, 10]</sup>。2013 年发表在 *Science* 上的一项研究表明:呼吸道合胞病毒 (Respiratory Syncytial Virus, RSV) 构象呈多样性,自然感染 RSV 的人产生的中和抗体主要识别病毒融合 (F) 糖蛋白的融合前构象<sup>[11]</sup>。该团队基于结构生物学,通过设计半胱氨酸修饰和对疏水空腔的填充来稳定亚稳态的融合前结构,得到稳定的融合前 F 蛋白,能诱导更高的中和抗体滴度。这些成果预示着结构疫苗学成为重要的研究方法,有助于开发针对高变异或难以靶向的疾病的疫苗,例如艾滋病、结核病和疟疾等。

2019 年世界卫生组织启动了新的五年战略计划——《第十三个工作总规划》。该规划提出了值得关注的十个问题,其中感染密切相关的问题六个,四个为病毒感染,分别是流感、埃博拉、登革热与艾滋病。我国公共卫生在传染病(感染病)领域面临的重

要挑战主要也来自于病毒感染。近年来我国研发成功、以及正在研发的疫苗也主要集中在病毒性疫苗,如重组戊型肝炎疫苗、H1N1 甲流疫苗、灭活脊髓灰质炎疫苗、灭活 EV71 型病毒疫苗、乙型脑炎减毒活疫苗、埃博拉载体疫苗、重配轮状病毒活疫苗、Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗(Vero 细胞)、四价流感病毒裂解疫苗、重组人乳头瘤病毒疫苗、重组诺如病毒疫苗、13 价肺炎球菌多糖结合疫苗等。这些病毒疫苗多具有多个基因型,如何合理地进行疫苗免疫原的设计和选择,使得疫苗更有效、安全、广谱,是新型疫苗研发的关键科学问题。多基因型疫苗免疫原的设计,首先应考虑各个基因型在人群中,特别是在我国人群中的流行病学特征及公共卫生意义,这是疫苗设计的基础。其次,应考虑各个基因型的交叉保护。与血清型不同,病毒不同基因型之间可能存在交叉保护,在设计免疫原时应充分研究与利用。我国学者在 HPV 的病毒样颗粒(Virus-Like Particles, VLPs)上设计了同时包含三个基因型的抗原表位<sup>[12]</sup>,大大地提高了免疫原的覆盖范围,同时又保证了可实现性。此外,每个免疫原均包含多个抗原表位,抗原表位间存在竞争,活化的免疫应答具有保护作用的表位称之为保护性抗原免疫表位,如何提升保护性表位的免疫原性,尤其是具有广谱保护性,是当前 HIV 和流感疫苗研发中面临的最大挑战。

## 1.2 免疫佐剂与递送系统的新趋势与关键问题

佐剂,是通过增强免疫原的免疫原性、延长作用时间、改变免疫应答类型,从而促进机体对免疫原产生免疫应答的物质。佐剂决定了免疫应答的强度<sup>[13]</sup>,并影响着免疫应答的特征。迄今,人用疫苗主要是铝盐佐剂和乳剂,其机制主要在于延缓抗原清除、缓释免疫原和提高抗原被摄取的数量。理想的佐剂是:制备简单、来源丰富;能以冷冻干燥形式稳定储存;无毒性、无免疫原性;同时增强细胞免疫和体液免疫应答;同时加强初次应答和再次应答;佐剂间有协同作用;扩展交叉保护免疫应答等。探寻新型安全有效的人用疫苗佐剂是疫苗研究的关键问题之一。

第一个被用作佐剂的分子是铝的磷酸盐或氢氧化物盐(称为明矾)。明矾在 1920s 用于预防白喉和破伤风类毒素的疫苗,从此已成功用于大多数灭活疫苗,保护了数十亿婴儿和成人的健康。近一个世纪以来没有引入任何其他入用佐剂,主要是因为实验佐剂在临床试验中由于可制造性、稳定性或安全性等原因而失败。1997 年,名为 MF59(诺华)的

水包油乳液佐剂成为第二种可人用的佐剂,从此被应用于数亿人中<sup>[14, 15]</sup>。MF59 大大提高了季节性流感疫苗的免疫原性,特别是提高了老年人和幼儿对疫苗的反应性。其他乳液佐剂正在临床前和临床研究中进行测试。

对佐剂的作用机理缺乏了解,是导致新型佐剂开发受限的主要因素。随着对抗原提呈和免疫应答整个过程的深入研究,新型分子佐剂的研发更注重针对免疫细胞信号通路的活化,以提高特定免疫细胞亚群免疫应答的强度。包括针对固有免疫信号通路的佐剂;基于共激活信号通路,能有效活化抗体与 T 细胞应答的新型佐剂;能有效激活淋巴结微环境的佐剂等。

模式识别受体(Pattern Recognition Receptors, PRR)是一类免疫细胞感受蛋白,被激活后可以引起下游各种免疫信号活化,增强细胞对异物抗原的免疫应答<sup>[16]</sup>。因此许多免疫识别受体激动剂被鉴定和开发,应用于疫苗佐剂<sup>[17]</sup>。这类分子结构均一,作用靶标明确,具有良好的临床研发潜力。典型的模式识别受体主要包括:Toll 样受体(Toll-Like Receptors, TLRs)、NOD 样受体(Nod-Like Receptor, NLRs)、C 型凝集素受体(CLRs)、RNA 和 DNA 感受器。新型佐剂在机制上突破了传统以铝佐剂为主、诱导 Th2 免疫反应类型、应答慢、持久性差等瓶颈,达到既可以诱导高水平持久性抗体,又能诱导极强的 Th1 型免疫反应的理想目标。具有代表性的是单磷酸脂质 A(MPL),其靶向 TLR4,与明矾结合后配制成为 AS04,已被应用于一种许可的 HPV 疫苗<sup>[18]</sup>。TLR 激动剂与脂质体的组合也被应用到疟疾疫苗中。近来发现的全新模式识别受体干扰素基因刺激蛋白(Stimulator of Interferon Genes, STING)通路吸引了众多大型药企的研发兴趣,STING 蛋白属于 DNA 感受器,位于内质网上且高表达于抗原提呈细胞和 T 细胞,可以被其天然激动剂环二核苷酸(Cyclic Dinucleotides, CDNs)激活,促进下游宿主防御基因(包括 I 型干扰素和其他促炎细胞因子)的转录翻译。基于此,CDNs 被认为是疫苗佐剂的理想选择。然而 CDNs 磷酸二酯携带负电荷、易被酯酶水解的特性极大地阻碍了其临床应用价值的提升。因此,进一步开发优化 CDNs 特性有利于推进临床应用。

基于模式识别受体而开发的新型佐剂推动了疫苗的创新,是佐剂领域新时代的开始。可通过筛选激活 TLRs、NLRs 等模式识别受体的药物化学优化

小分子,以获得促进免疫应答的合成“免疫药物”。例如,TLR7的靶向小分子通过连接具有磷酸基团的接头而被修饰,使得小分子能够被吸附到明矾,并在局部发挥其佐剂活性。这意味着靶向小分子仅在淋巴组织接触疫苗的抗原递呈细胞发挥作用,避免对其他细胞和组织的不必要刺激<sup>[19]</sup>。全合成小分子佐剂的设计是一个新兴领域,未来将获得长足发展。

我国学者发现甲羟戊酸通路的功能缺失能增强患者免疫力,提出甲羟戊酸通路作为疫苗佐剂靶点的设想<sup>[20]</sup>。研究发现亲脂性的他汀类药物以及理性设计的双膦酸类药物在小鼠/食蟹猴中有很好的佐剂效果。其作用机制是通过影响抗原递呈细胞中小G蛋白的类异戊烯化修饰,从而延长抗原在树突状细胞的停留时间,提高抗原递呈能力,增强佐剂效应。甲羟戊酸通路的抑制剂能够增强机体Th1和细胞毒性T细胞的免疫应答,在多种肿瘤模型中表现出良好的抗肿瘤效果,且和免疫检查点抗体具有很好的协同作用。该研究成果为疫苗佐剂开发提供了新思路。

载体是疫苗的关键组成部分,可递送抗原、增强抗原免疫原性、提高免疫应答水平。疫苗载体主导了免疫应答的类型。传统的疫苗载体包括灭活与减毒的病原体和表达纯化的蛋白。现代疫苗技术使得病毒、细菌、细胞等均可以成为疫苗的载体。我国学者研究发现铁蛋白具备独特的壳核结构,可展示多价抗原并包载佐剂,铁蛋白纳米酶可调控疫苗免疫应答,铁蛋白被证实是出色的抗原载体。并通过尺寸效应(10~100 nm)和脂蛋白介导的淋巴引流/微针技术,在探索研发靶向淋巴结的疫苗递送系统上取得了良好的进展<sup>[21]</sup>。

载体研究应采用多样化研发策略,既要考虑新型载体的研发,如新型VLPs、纳米颗粒、新型病毒载体、靶向蛋白载体等,并考虑不同载体的联合应用;也要考虑常用载体的深度改造,如腺病毒载体、痘苗病毒载体,可规避预存免疫的影响,也可以提升免疫应答的强度。

颗粒系统本质上比可溶性系统具有更高的免疫原性,因为纳米颗粒和微粒可以模拟免疫系统识别的大小、几何形状和性质,因此,使用基于颗粒的递送系统递送亚单位抗原可以使免疫原性得到显著提升<sup>[22]</sup>。VLPs是由病毒衣壳蛋白组成的自组装纳米颗粒,其模拟病毒结构但不含遗传物质。1986年FDA批准进入市场的重组乙型肝炎表面抗原疫苗

是第一个基于亚单位抗原和纳米颗粒的疫苗。除VLPs之外,用于亚单位抗原递送的许多其他类型的颗粒正在进行研究,包括基于脂质、合成聚合物、天然聚合物和无机材料的载体系统。脂质体是迄今为止在临床和市场上应用最广泛的基于颗粒的疫苗递送系统,脂质体包含同心磷脂双层,其内部和外部包含亲水结构域,在脂质双层中包含疏水结构域。与细胞膜有良好的融合性。目前已有两种脂质体疫苗系统被用于人类。

在佐剂和载体效应评价和副作用评估上,目前仍缺乏实验体系和评价标准。例如新型靶向淋巴结疫苗递送系统,如果仅检测脾脏应答水平,则无法准确评价佐剂的效能。此外,在对于佐剂的认知上,如其是否是药品等,仍存在较大分歧。目前将佐剂与疫苗捆绑式评价的模式,严重制约佐剂的研发进程。迫切需要建立评价佐剂和载体的保护性效应、毒副作用的实验体系,制定独立标准,以完善对疫苗佐剂和递送系统的效应评估。

### 1.3 疫苗效应的免疫保护性机制及关键效应物质

疫苗免疫学保护效应和治疗作用是通过T细胞介导的细胞免疫和B细胞介导的体液免疫产生抗体实现的。宿主和环境因素也影响着疫苗免疫效果。

疫苗效应的免疫应答过程是固有免疫系统和获得性免疫系统相互作用的过程。固有免疫系统包括天然免疫细胞、上皮细胞中的模式识别受体、NF- $\kappa$ B为中心的转录调控体系等,对固有免疫信号分子的产生具有重要意义。上皮组织中存在多种亚型的树突状细胞,具有重要抗原递呈功能及激活T细胞能力<sup>[23]</sup>。固有淋巴样细胞(Innate Lymphoid Cells; ILCs)亚型,作为辅助性T细胞的“镜像细胞”而日益受到关注。这些细胞能募集其他免疫细胞,并产生免疫调节信号和各类因子,形成有效的免疫保护<sup>[24]</sup>。另外,还需要关注髓系来源抑制细胞(Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSCs)、调节性T细胞(Regulatory T Cells, Tregs)等免疫抑制细胞对疫苗相关免疫应答和保护效应的负向调控作用。有报道通过药物可以抑制Tregs、MDSCs等细胞的负调控作用,从而有效提升疫苗效应,尤其是治疗性疫苗的免疫效果。但过度消除Tregs会带来如自身免疫性疾病等严重的副作用。此外,对生发中心B细胞和滤泡样T细胞在有效抗体反应中的作用与抗体应答的理解,也有助于阐明疫苗免疫学机制<sup>[25-27]</sup>。

宿主和环境造成的预存免疫也影响着疫苗效应。研究发现人群中广泛存在着载体病毒感染形成的预存免疫,可抑制该载体重组疫苗诱导的免疫保护效果。例如 Ad5 型腺病毒在人群的中和抗体阳性率达到 80% 以上,人体预存的 Ad5 型腺病毒高水平中和抗体影响疫苗的免疫效力,受试者免疫前中和抗体水平与疫苗诱导的特异性体液免疫和细胞免疫水平呈负相关<sup>[28]</sup>。通过提高疫苗免疫剂量和加强免疫等手段,能够有效降低预存免疫的影响。中国和塞拉利昂的研究还表明,有些血清型腺病毒在人群中感染率低,例如 Ad4 型腺病毒在中国和非洲人群感染的阳性率,尤其是中和抗体水平远低于 Ad5 型腺病毒。提示研制稀有血清型腺病毒载体疫苗是提高该类疫苗免疫效力的有效方法之一<sup>[29]</sup>。

对于流感病毒等多基因型的病原体,既往感染季节性流感以及接种流感疫苗产生的预存免疫,对于再次接种流感疫苗的免疫效果和保护效果将产生重要影响。预存免疫主要包括针对保守的 B 细胞表位产生的广谱抗体以及针对 T 细胞表位产生的交叉反应性 T 细胞。而不同于流感抗体主要识别病毒 HA 和 NA 蛋白,T 细胞主要识别流感病毒内部基因片段表达的 NP 和 M1 等蛋白,这些蛋白更加保守。因此从 T 细胞免疫角度研究人群针对流感的预存免疫非常重要。对于不同亚型感染导致的预存免疫与交叉保护、保守表位与优势表位的关系、流感通用疫苗的研制等依然有待探索。基于疾病分子流行病学研究结果,才能合理地进行疫苗免疫原的设计和选择,使得疫苗更有效、更安全,成本更低、效益最佳。可以流感为对象,研究预存免疫与交叉保护机制及诱导策略、改构载体与遗传改构目的基因、设计新材料——生物矿化逃避预存免疫等,以提高疫苗的效果。

#### 1.4 疫苗免疫记忆的本质和机制

疫苗接种的目标是诱导持久的保护性免疫记忆,包括记忆性 T 细胞介导的细胞免疫和记忆性 B 细胞介导的抗体反应。阐明 T、B 细胞记忆形成和维持的生物学过程可为疫苗研发提供理论指导。

T 细胞介导的免疫应答对清除机体感染的病原微生物、肿瘤细胞具有重要作用。抗肿瘤免疫应答中,活化的 T 细胞转化成为记忆性 T 细胞数量极少,且记忆性 T 细胞长期存活机制、控制记忆的关键转录因子、是否存在 Master 转录因子等,均存在诸多不明之处。除了熟知的效应性和记忆性 T 细

胞外,近几年又鉴定出干性记忆 T 细胞(Stem Cell Memory T cells),是一类较之记忆 T 细胞分化更为前体的、能自我更新的细胞。此类细胞被抗原刺激可分化为效应细胞和记忆细胞,对免疫记忆有重要的作用<sup>[30]</sup>。我国学者阐明了记忆性 T 细胞形成和维持的细胞代谢调控机制,对效应性和记忆性 T 细胞的蛋白表达谱进行了分析。通过 IL-21 刺激抗原特异性 T 细胞增殖的策略,可促进干性记忆 T 细胞的分化,显著促进肿瘤疫苗诱导的肿瘤特异性 T 细胞反应,有效增强了疫苗的免疫效果<sup>[31]</sup>。T 细胞激活后,分化为不同状态、不同功能细胞过程的调控机制,始终是免疫学研究的重要科学问题,主要集中于研究淋巴细胞基因的表达调控,特别是表观遗传调控机制。

#### 1.5 疫苗研制的新策略、新系统与新技术进展

##### (1) 活病毒疫苗

危害人类健康和社会稳定的传染性疾病,多是结构多样且变异快速的病毒。当前的病毒疫苗通常经过结构改造和减毒处理,其免疫原性或大大降低,或因残留病毒活性而致安全隐患,或因工艺复杂而不具普适性。我国学者以流感病毒为模型,成功研发了复制缺陷型病毒活疫苗制备技术<sup>[32]</sup>。该活病毒疫苗保留病毒完整结构和感染力,将病毒基因组中的一个或多个三联遗传密码子突变为终止密码,使病毒在宿主体内的繁殖复制机制失效。活病毒疫苗具有与野生型病毒类似的天然结构和感染活性,能够诱导产生强而广的体液免疫、细胞免疫和粘膜免疫反应,产生免疫保护作用。

##### (2) 糖疫苗研究策略

糖抗原包括天然分离的糖抗原、天然糖抗原的模拟物、合成来源的糖抗原、修饰的糖抗原等。近年来我国在糖化学、糖生物学、糖化学生物学等领域取得许多重要进展,在肿瘤糖疫苗领域也取得了具有特色的研究成果,为糖疫苗研究提供了良好的基础。多糖结合疫苗被认为是目前最成功的细菌性疫苗之一,然而常用的化学方法在制备过程中耗时、成本高、产率低,制备中的化学试剂的使用不利于环保。近年来,随着细菌蛋白糖基化研究的不断深入,利用生物法制备多糖结合疫苗成为可能。主要利用细菌体内脂多糖的合成和蛋白糖基化途径具有相似性,在病原菌体内同时表达糖基转移酶和底物蛋白,使 O 抗原多糖在糖基转移酶的催化下连接到底物蛋白,之后一次性纯化制备多糖蛋白结合物(疫苗)。我国科学家首次利用细菌 O 糖基化系统实现了志

贺氏菌、甲型副伤寒沙门氏菌等多种病原细菌的多糖结合疫苗的生物合成,经动物攻毒保护和补体杀菌试验证明候选疫苗具有很好的免疫保护效果。我国科学家也成功利用该系统在鲍曼不动杆菌中实现了载体蛋白的胞外多糖糖基化,动物实验表明获得的多糖蛋白缀合物具有一定的保护效果<sup>[33]</sup>。病毒包膜来源于人类细胞膜,其糖链结构也与人类细胞的差别不大。病毒糖疫苗的研究思路是模拟广泛中和抗体所识别的抗原表位进行疫苗设计,以期在人体内诱导产生类似于广泛中和抗体的抗体,达到病毒预防或治疗目的。

### (3) 超级细菌疫苗

超级细菌因具有结构复杂、致病因子多样、感染免疫机制不清、流行病学数据欠缺、感染动物模型不成熟、目标人群多为住院病人和免疫力低下者等特点,面临许多新问题、新瓶颈:需要在接种疫苗后三天快速起效,传统手段无法解决此问题;单一疫苗靶点难以有效,缺乏多靶点、多组分疫苗有效保护性抗原筛选技术等。迫切需要研制安全有效的超级细菌疫苗,从而有效减少与控制超级细菌的流行感染,作为“后抗生素时代”为健康保驾护航的利器。

### (4) 流感疫苗抗原变异的预测

流感疫苗抗原变异是流感疫苗研究需要解决的问题,高通量测序技术的发展使得针对流感病毒等的大规模测序不仅成为传染病监测的常规手段,也有助于在制定新的预防和控制策略时进行预测分析。我国学者运用基因组学和流行病学数据模拟传染病的进化,开发了一种动态基因组共现网络模型,可有效地捕获流感病毒全基因组水平的抗原进化特征<sup>[34]</sup>。通过关注流感病毒的主要抗原血凝素,提出了一种定量模型来测量两种流感病毒之间的抗原距离,并开发了一种机器学习模型以高精度预测流感抗原变异,以帮助对于流感疫苗抗原的预测。

### (5) 预防性疫苗与治疗性疫苗设计策略的异同

预防性疫苗是针对健康人群,在感染病原体或肿瘤发生前就接种,分为计划性疫苗(I类)和自愿接种疫苗(II类)。治疗性疫苗是对针对患者接种疫苗。目前批准临床使用的肿瘤疫苗仅有针对前列腺癌抗原 PAP(Sipuleucel-T)的肿瘤疫苗<sup>[35]</sup>,其余针对肿瘤和自身免疫性疾病等的治疗性疫苗尚处于临床研究和试验阶段。治疗性疫苗的研发有以下问题:潜伏感染难以清除、机体存在免疫耗竭、免疫应答不齐、TCR 库谱缩窄、TCR 使用个体差异、抗原

载量与诱导的免疫应答不匹配、同一疾病不同阶段免疫状态不同、疫苗诱导免疫应答类型无保护性甚至造成免疫损伤等。

预防性与治疗性疫苗设计策略不同,在抗原的选择上:预防性疫苗更倾向于选择共同抗原和泛特异性抗原,用于普适健康人群;治疗性疫苗需要特异性抗原,用于精准的个体化治疗。在免疫应答的诱导方面,预防性疫苗更注重诱导免疫记忆,以期再次接触同一抗原后快速应答;治疗性疫苗更注重诱导快速的效应性免疫应答,以在短期内发挥强有力的效应。在疗效监测上,预防性疫苗需要长期、大样本统计调查,主要是在健康人群中进行;治疗则是针对一类疾病的多中心联合分析,主要在医疗系统内开展。此外,预防性和治疗性疫苗在接种的对象(健康 vs 患者)、年龄(幼年/老年 vs 各个年龄段)、种类(病毒/细菌 vs 免疫细胞荷载抗原)等方面都需要制定不同的策略。在疫苗研发制度建设方面,包括国家政策和法规、评价和理论等都需要健全和完善。

个性化疫苗临床应用的挑战是快速制造和及时递送定制。疫苗生产的周转时间取决于疫苗的类型,这对诱导的免疫反应的程度和质量也至关重要。目前生产的个性化疫苗的主要载体类型有长肽、RNA、DNA、病毒、工程菌和负载抗原的树突样细胞。从开始处理患者的样本到疫苗的投放,大约需要三到四个月。在获得定制疫苗之前,患者需要持续接受其他标准临床治疗。

## 1.6 疫苗流行病学研究

疫苗流行病学对于寻找有效免疫原、评价疫苗应用效果具有重要意义。

病毒大多具有众多基因型,流感病毒是最典型的多基因型病毒。有些病毒如:人乳头瘤病毒、轮状病毒、诺如病毒等在我国流行的病毒基因型与欧洲、北美具有显著差异性。病毒的不同基因型可能会存在交叉保护。HPV 预防性疫苗自 2006 年在海外上市后,已逐渐成为宫颈癌预防的重要手段。中国自主研发的 HPV 二价疫苗已获批上市,但仍需要结合我国的宫颈癌流行病学特征和预防需求,开展适宜我国疫情特征的 HPV 疫苗研究。

2017 年发表在 *Science* 上的一项研究表明:预先存在的抗登革热病毒(Dengue Virus, DENV)的免疫抗体可能导致寨卡病毒(Zika Virus, ZIKV)在美洲的快速传播,并可能与病毒血症和临床症状(包括小头畸形)加重有关<sup>[36]</sup>。研究表明 ZIKV 对 DENV、西尼罗河病毒(West Nile Virus, WNV)和

其他黄病毒的疫苗效应具有广泛的影响。当个体携带有其他黄病毒预存免疫抗体时,一旦暴露于 ZIKV,由这些预存免疫产生的交叉反应抗体可能导致 ZIKV 感染加重。该研究表明预先存在的黄病毒抗体对 ZIKV 感染和后遗症的影响,提示 ZIKV 流行地区设计和使用黄病毒疫苗时要非常谨慎,强调了疫苗流行病学研究的迫切需要。

疫苗临床流行病学研究存在的问题是:对部分传统的传染病(脑膜炎球菌,流脑、百日咳等)的临床特征与人群队列本底认识不足;对病原谱(包括现有疫苗的病原谱)变化缺乏及时准确了解;对于已有耐药菌疫苗严重缺乏临床流行病学基础数据。上述问题阻碍了疫苗人体临床试验的方案设计和有效性评价。流行病学研究还应关注载体诱导的预存免疫与抗原导致的预存免疫对疫苗保护的影响;预存免疫与重症流感感染的关系;疫苗接种后出现的病毒变异是否与诱导的低水平中和抗体有关等。

### 1.7 疫苗的免疫评价体系

疫苗的有效性是评价疫苗的最关键指标,是 II/III 期临床研究主要研究终点。由于疫苗研发周期长、投入大,如何利用动物模型与替代性评价指标进行有效性评价一直是疫苗领域的挑战。一是人与动物的病原感染谱不同,有些病原体只感染人而不感染动物;二是疫苗对不同宿主的免疫原性不同,通常疫苗在小动物中的免疫原性高于大动物与人;三是有些疫苗佐剂有种属专一性;四是不同种属的 T、B 细胞受体库的基因序列有差异。在实际操作中,通常利用与人疾病相似度较高的动物模型、同时测定疫苗的免疫应答(免疫原性)与攻击保护试验效果,对疫苗有效性进行预估与评价。

近交系小鼠为临床前研究作出了巨大贡献,但因与人疾病的相似度低,故对临床有效性的提示作用有限。例如,近交系小鼠通常会有许多纯合隐性缺陷,这些缺陷会改变免疫反应的调节机制。此外,小动物模型中的免疫接种方式不能充分反映人体疫苗的接种模式,小鼠研究多使用静脉内或腹膜内注射,而人类疫苗常通过肌肉注射或皮下给药<sup>[37]</sup>。不同的免疫途径,例如粘膜与肌肉注射,可以改变树突细胞亚群的识别模式,导致免疫应答的改变<sup>[38]</sup>。

由于上述缺陷,将人免疫细胞或干细胞植入小鼠的“人源化”小鼠开始用于临床前研究。通常是免疫缺陷小鼠,通过人造血干细胞、外周血单个核细胞或组织移植重建小鼠免疫系统。虽然这些模型可能非常有前景,但它们尚未被证实能准确预测许可

疫苗的人类免疫应答,并且免疫缺陷小鼠中使用的来自干细胞移植的人造血细胞,在表型和功能上与人类免疫细胞并不总是相同<sup>[39]</sup>。因此,“人源化”小鼠可能无法完全重现人类免疫反应。为了克服有些病原体感染的种属专一性问题,国内学者构建了多个人源化受体基因遗传修饰小鼠,可灵敏地感染相关病毒,还建立了可视化标准化感染小鼠模型,可开展敏感动物、感染剂量、感染途径、检测时间等标准化研究。这一模型可应用于观察攻击保护作用。

非人灵长类模型与人相似度较高,不能感染小动物的病原体有时可以感染灵长类动物,但也存在局限性,包括:猕猴与人类之间免疫遗传学的差异、某些病毒载体的物种特异性差异、人类微生物组对疫苗评估的影响等。例如,因为艾滋病病毒在猕猴中的复制有限<sup>[40]</sup>,主要使用猕猴中的猴免疫缺陷病毒(Simian Immunodeficiency Virus, SIV)作为评估疫苗的模式。然而,由于 SIV 的参考菌株数量有限,SIV 不能非常有效地模拟 HIV 的超变异性。此外,猴子的主要组织相容性复合物(MHC)与人类 HLA 限制之间的差异限制了对疫苗候选抗原表位的评估。此外,携带 HIV 基因的载体,如巨细胞病毒和可复制的 4 型腺病毒对人类具有特异性。

体外免疫应答(尤其是中和抗体定量)测定上也存在诸多挑战。中和抗体定量通常通过观察免疫血清降低/削弱活病毒感染力的方法进行测定,但存在操作时间长、通量低、判断标准主观、不能准确定量等问题,尤其活病毒(如 HPV 等)和生物安全等级高的烈性病毒难培养,常规的细胞培养法对检测大量样本有很多困难。国内学者建立了品种全、滴度高、安全性好的烈性传染病假病毒库。假病毒保留活病毒相同的膜蛋白结构和功能,具有相同的感染特点,对抗病毒制品具有评价效力。携带的报告基因灵敏度高,可用于高通量细胞活性筛选和评价。

总之,尽管小鼠模型为基础免疫学的发展提供了重要参考,并且小动物模型、非人灵长类动物在一些目前许可的疫苗的开发中发挥了重要作用,但是这些模型在疫苗对人类的有效性预测上还存在较多限制。

## 2 疫苗研究面临的挑战

### 2.1 免疫原设计的模型与系统

目前疫苗免疫原研究存在的主要问题是:免疫原设计理论不明确;对免疫原内在决定因素认识不

足;缺乏免疫原设计的模型与系统;国内缺少原创的免疫原筛选技术;预测分析结果和体内验证结果存在差异。今后应加强以下科学问题研究:

(1) 解析免疫原特性、结构信息,探究免疫原性的内在决定因素。包括:不同表位的免疫原性是如何确定的、如何量化表位间的相互影响、如何提升保护性抗原表位的免疫原性。

(2) 新型免疫原的发现。运用新技术鉴定天然免疫原;运用反向疫苗学、系统疫苗学筛选保护性抗原;利用结构疫苗学、信息疫苗学提升弱免疫抗原表位的免疫原性;探寻具有广谱保护性的免疫抗原表位。

疫苗免疫原的设计是多学科交叉和新技术融合的体现,生物信息学、结构生物学、抗体工程学等诸多新兴学科极大地丰富了免疫原的设计策略,需要多学科交叉合作。

## 2.2 疫苗佐剂与递送系统

疫苗佐剂与递送系统的研究,应加强以下科学问题研究:

(1) 解析佐剂的功能、对免疫系统的影响、增强保护性免疫的机理。

(2) 围绕固有免疫信号通路、适应性免疫共激活信号通路、淋巴结微环境等,发现能有效活化抗体与T细胞应答的新型佐剂;

(3) 探索佐剂新组份、组合形式对佐剂功能的影响。如纳米化、可控化、靶向性等对佐剂效应的增强作用。

(4) 研发新型递送系统、不同载体的联合应用、常用载体的深度改造。

(5) 建立评价佐剂和载体的保护性效应、毒副作用的实验体系,制定独立标准。

## 2.3 疫苗的免疫保护作用机制

疫苗的免疫保护机制研究存在的主要问题是:疫苗诱导免疫应答差异的机制不明确;缺乏高效诱导T细胞特异性免疫的手段和评价T细胞应答的体系;预存免疫对疫苗效应的影响需要明确等。应加强疫苗学免疫学机制的基础理论研究,以指导疫苗学的发展,包括:

(1) 解析影响疫苗效应的关键因素和免疫效应机制。以现有成功疫苗为起点,研究疫苗的免疫保护机制及其效应物质。探索调控疫苗效应的措施。

(2) 微环境因素对疫苗效应的影响。关注微环境的正、负免疫调控因素及其调控机理,发现清除负性调控因素、增强疫苗免疫效果的新靶点分子。

(3) 关注生发中心B细胞和滤泡样T细胞在有效抗体反应中的作用与抗体应答机制;关注黏膜免疫效应及其机制。

(4) 预存免疫与疫苗效应的关系。

## 2.4 疫苗免疫记忆的机制

加强基础免疫学研究,解析疫苗产生免疫记忆的本质和机制,从而诱导长效免疫保护效应。需研究的机制包括:

(1) 免疫记忆细胞的来源、分化及其维持的机制。

(2) 器官与组织区域性持续性免疫记忆反应的机制。

## 2.5 疫苗流行病学

从以下方面建立疫苗流行病学体系:

(1) 既往感染人群及疫苗接种人群的免疫库特征,及其对再次感染和疫苗接种效果的影响。

(2) 现有疫苗应用后的病原谱的变化、流行趋势的新特征。

(3) 重要多基因型病毒在我国人群中的流行病学规律,关注宿主遗传学背景,为设计多基因型疫苗抗原提供依据。

(4) 建立完善的耐药菌感染流行病学资源数据库、菌种资源库,分离鉴定重要流行株,筛选候选株与疫苗株。

(5) 特殊人群的预存免疫特征。关注成年人、老年人疫苗研究,以老年人群为对象,研究免疫衰老与免疫保护反应的关系。

## 2.6 疫苗免疫评价

建立疫苗的免疫评价体系是鉴定疫苗的重要环节。需要加强基础与应用研究的融合,以形成疫苗评价的新技术、新方法、新标准。需要探索细胞模型和适合疫苗效果评价的高度人源化的动物模型,提升动物体内的有效性数据价值。

# 3 我国重大疾病疫苗研究的战略方向

疫苗研发是国家健康战略、产业创新战略、国家安全战略、精准扶贫战略的需求。以抗体和新概念疫苗研制为导向的生物制药理论与技术是当前大国战略科技竞争的前沿。目前我国疫苗研制还存在诸多薄弱环节;我国疫苗原创性研究偏少、解决核心技术的基础薄弱;缺少顶层布局,资助力度不足、支持周期偏短。疫苗研究需要使用大量的实验动物与免疫学试剂,有些模型需要使用高等级生物安全动物设施,对经费的需求高。疫苗动物免疫的周期时间

长,完整的疫苗研究需要使用更长的时间。研究资源缺少共享机制,重复建设导致资源浪费与研究速度减缓等。

根据疫苗研究面临的难点和挑战,今后我国疫苗研究应围绕以下研究方向:明确免疫原的优势表位和保护性表位的形成机制,发现新免疫原;研制新型佐剂和载体,阐明佐剂和载体影响免疫应答的机制;探索免疫记忆应答本质与持久免疫应答诱导技术,尤其要考虑黏膜免疫和组织区域免疫的免疫保护,以提升病原体入侵部位或疾病发生部位的免疫应答;推动免疫保护作用评价体系的关键技术的突破;深化疫苗流行病学研究,明确个体因素、预存免疫、生态环境的影响;加强临床疫苗与免疫学的联合研究。

基于以上研究方向,针对重大疾病疫苗(病毒、细菌、肿瘤、代谢性疾病)、特定目标人群应用疫苗、快速应急疫苗等研发,进一步强化疫苗的基础研究;加强疫苗评价平台的能力建设与维持机制;保障疫苗评价数据的可行性与评价效率;建立疫苗研究资源库、加强共享;建立与疫苗产业对接机制、推进疫苗转化。在科学共性导向下推动多学科交叉融合的科技创新,为实现健康中国战略提供科技支撑和保障。

### 参 考 文 献

- [1] Plotkin S. History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(34): 12283—12287.
- [2] Ehreth J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine*, 2003, 21(27—30): 4105—4117.
- [3] Hill-Cawthorne GA, Sorrell TC. Future directions for public health research in emerging infectious diseases. *Public Health Research and Practice*, 2016, 26(5): 2651655.
- [4] Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, et al. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines (Basel)*, 2015, 3(2): 320—343.
- [5] Asokan M, Rudicell RS, Louder M, et al. Bispecific antibodies targeting different epitopes on the HIV-1 envelope exhibit broad and potent neutralization. *Journal of Virology*, 2015, 89(24): 12501—12512.
- [6] Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nature Medicine*, 2013, 19(12): 1597—1608.
- [7] Rappuoli R, Bottomley MJ, D'Oro U, et al. Reverse vaccinology 2. 0: Human immunology instructs vaccine antigen design. *The Journal of Experimental Medicine*, 2016, 213(4): 469—481.
- [8] Sette A, Rappuoli R. Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics. *Immunity*, 2010, 33(4): 530—541.
- [9] Dormitzer PR, Ulmer JB, Rappuoli R. Structure-based antigen design: a strategy for next generation vaccines. *Trends in Biotechnology*, 2008, 26(12): 659—667.
- [10] Maria S, Beatrice A, Brunella B, et al. Rational design of a meningococcal Agtigen including broad protective immunity. *Science Translational Medicine*, 2011, 3(91): 91ra62.
- [11] McLellan JS, Chen M, Joyce MG, et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*, 2013, 342(6158): 592—598.
- [12] Li Z, Song S, He M, et al. Rational design of a triple-type human papillomavirus vaccine by compromising viral-type specificity. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 5360.
- [13] Harandi AM. Systems analysis of human vaccine adjuvants. *Seminars in Immunology*, 2018, 39: 30—34.
- [14] Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *The New England Journal of Medicine*, 2011, 365(15): 1406—1416.
- [15] Garcon N, Vaughn DW, Didierlaurent AM. Development and evaluation of AS03, an adjuvant system containing alpha-tocopherol and squalene in an oil-in-water emulsion. *Expert Review of Vaccines*, 2012, 11(3): 349—366.
- [16] Olive C. Pattern recognition receptors: sentinels in innate immunity and targets of new vaccine adjuvants. *Expert Review of Vaccines*, 2012, 11(2): 237—256.
- [17] Bonam SR, Partidos CD, Halmuthur SKM, et al. An overview of novel adjuvants designed for improving vaccine efficacy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2017, 38(9): 771—793.
- [18] Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006, 24(33—34): 5937—5949.

- [19] Cortez A, Li YK, Miller AT, et al. Incorporation of phosphonate into benzonaphthridine toll-like receptor 7 agonists for adsorption to aluminum hydroxide. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(12): 5868—5878.
- [20] Xia Y, Xie Y, Yu Z, et al. The mevalonate pathway is a druggable target for vaccine adjuvant discovery. *Cell*, 2018, 175(4): 1059—1073.
- [21] Wang WJ, Zhou XX, Bian YJ, et al. Dual-targeting nanoparticle vaccine elicits a therapeutic antibody response against chronic hepatitis B. *Nature Nanotechnology*, 2020, 15(5): 406—416.
- [22] Storni T, Bachmann MF. Loading of MHC class I and II presentation pathways by exogenous antigens; a quantitative in vivo comparison. *Journal of Immunology*, 2004, 172(10): 6129—6135.
- [23] Liang F, Lore K. Local innate immune responses in the vaccine adjuvant-injected muscle. *Clinical and Translational Immunology*, 2016, 5(4): e74.
- [24] Noah WP, Ruslan M. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunological Reviews*, 2009, 227(1): 221—233.
- [25] Clatworthy MR, Aronin CE, Mathews RJ, et al. Immune complexes stimulate CCR7-dependent dendritic cell migration to lymph nodes. *Nature Medicine*, 2014, 20(12): 1458—1463.
- [26] Chtanova T, Han SJ, Schaeffer M, et al. Dynamics of T cell, antigen-presenting cell, and pathogen interactions during recall responses in the lymph node. *Immunity*, 2009, 31(2): 342—355.
- [27] Gerner MY, Torabi-Parizi P, Germain RN. Strategically localized dendritic cells promote rapid T cell responses to lymph-borne particulate antigens. *Immunity*, 2015, 42(1): 172—185.
- [28] Zak DE, Andersen-Nissen E, Peterson ER, et al. Merck Ad5/HIV induces broad innate immune activation that predicts CD8<sup>+</sup> T-cell responses but is attenuated by preexisting Ad5 immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(50): 3503—3512.
- [29] Hansen SG, Vieville C, Whizin N, et al. Effector memory T cell responses are associated with protection of rhesus monkeys from mucosal simian immunodeficiency virus challenge. *Nature Medicine*, 2009, 15(3): 293—299.
- [30] Good Z, Borges L, Vivanco GN, et al. Proliferation tracing with single-cell mass cytometry optimizes generation of stem cell memory-like T cells. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(3): 259—266.
- [31] Jeza VT, Li X, Chen J, et al. IL-21 Augments rapamycin in expansion of alpha fetoprotein antigen specific stem-cell-like memory T cells in vitro. *The Pan African Medical Journal*, 2017, 27: 163.
- [32] Si L, Xu H, Zhou X, et al. Generation of influenza A viruses as live but replication-incompetent virus vaccines. *Science*, 2016, 354(6316): 1170—1173.
- [33] Yang FL, Lou TC, Kuo SC, et al. A medically relevant capsular polysaccharide in *Acinetobacter baumannii* is a potential vaccine candidate. *Vaccine*, 2017, 35(10): 1440—1447.
- [34] Zhao M, Liu KF, Luo JJ, et al. Heterosubtypic protections against human-infecting avian influenza viruses correlate to biased cross-T-cell responses. *mBio*, 2018, 9(4): e01408—e01418.
- [35] Karan D. Formulation of the bivalent prostate cancer vaccine with surgifoam elicits antigen-specific effector T cells in PSA-transgenic mice. *Vaccine*, 2017, 35(43): 5794—5798.
- [36] Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antinflavivirus immunity. *Science*, 2017, 356(6334): 175—180.
- [37] Quintana-Murci L, Alcais A, Abel L, et al. Immunology in natura: clinical, epidemiological and evolutionary genetics of infectious diseases. *Nature Immunology*, 2007, 8(11): 1165—1171.
- [38] Klechevsky E, Morita R, Liu M, et al. Functional specializations of human epidermal Langerhans cells and CD14<sup>+</sup> dermal dendritic cells. *Immunity*, 2008, 29(3): 497—510.

- [39] Carrillo MA, Zhen A, Kitchen SG. The use of the humanized mouse model in gene therapy and immunotherapy for HIV and cancer. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 746.
- [40] Song B, Javanbakht H, Perron M, et al. Retrovirus restriction by TRIM5 $\alpha$  variants from Old World and New World primates. *Journal of Virology*, 2005, 79 (7): 3930—3937.

## Critical Scientific Inquiries on Vaccine Development Against Major Diseases: Academic Review of the 224<sup>th</sup> Shuangqing Forum

Hong Wei    Xu Yanying    Sun Ruijuan

*Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085*

**Abstract** Prophylactic vaccination is one of the most cost-effective preventions and control measures for infectious diseases and is regarded as one of the most outstanding public health achievements of the 20<sup>th</sup> century. Vaccines are also supposed to be one of the most potential prevention and treatment agents for chronic diseases such as tumors, metabolic diseases and senile cognitive diseases. As a part of the national strategic pharmaceutical industry, vaccine supply concerns national security. Therefore, the promoting of vaccine research and development capacity must be implemented as national strategy. In 2019, the Department of Health Sciences, the Department of Life Sciences, the Department of Information Sciences, the Department of Chemical Sciences, and the Policy Bureau of National Natural Science Foundation of China jointly hosted the Shuangqing Forum on ‘Critical Scientific Inquiries on Vaccine Development against Major Diseases’. The focuses of expert discussion included vaccine immunogen, adjuvant, delivery system, immune protective mechanism of vaccine effect, mechanism of vaccine immune memory, new strategy, and new system and technology progress of vaccine development, vaccine epidemiology, and the establishment of vaccine evaluation technology system. Latent challenges of vaccine research were analyzed in the forum, and the strategic direction of vaccine research for major diseases in China was put forward. In this specific issue, the academic summary of the forum is presented for the reference of the community.

**Keywords** vaccine immunogen; adjuvant; vaccine efficacy; immune memory; immune strategy; epidemiology

(责任编辑 张强)