

· 双清论坛:重大疾病疫苗研究的关键科学问题 ·

## 疫苗研究总论和关键科学问题

徐建青\* 张晓燕 章树业

上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心,上海 201058

**[摘要]** 预防性疫苗的接种被评为 20 世纪最伟大的成就之一,也是世界各国医疗卫生的基本国策。疫苗通过模拟病原感染中的部分特征来诱导机体的免疫记忆,从而使接种者免除疾病危害。从发展历程来看,以灭活和减毒病原体为基础的传统疫苗,发展到以基因重组技术为核心的二代疫苗,目前正迎来基于免疫学前沿理论和技术的第三次疫苗革命。在免疫原保护性表位的形成机制、佐剂和载体影响免疫应答的机制、诱导持久免疫应答的技术、提升黏膜和组织原位免疫应答的技术、免疫保护评价体系的建立、解析影响免疫保护效果的遗传和环境因素等方面都存在亟需解决的科学问题,需要进一步加强学科间交叉融合,共同推动疫苗领域科技创新。

**[关键词]** 疫苗;免疫原;佐剂;免疫记忆;传染病

预防性疫苗的接种被评为 20 世纪最伟大的成就,至今仍是世界各个国家在医疗卫生领域的重要国策。我国疫苗产业为消灭天花、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。当前我国在健康与公共卫生领域仍然面临巨大挑战,老传染病时有起伏,新传染病不断出现。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。此外,疫苗不仅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性病最具潜力的防治手段<sup>[1]</sup>。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。免疫原决定了疫苗所活化免疫应答的靶向性;佐剂决定了免疫应答的强度;免疫原存在的形式和载体则主导了免疫应答的类型<sup>[2]</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。随着疫苗学与前沿免疫学理论、生命科学技术深刻融合,疫苗已在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、从通用疫苗到个体化疫苗方向不断发展<sup>[3]</sup>。传统疫苗学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



**徐建青** 博士,上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心教授、博士生导师,新发与再现传染病研究所所长,转化医学研究院院长。承担国家“十五”攻关项目,“十一五”、“十二五”、“十三五”科技重大专项,NIH 联合项目,国家自然科学基金重点项目等,在 *Nature*、*Science*、*PNAS*、*Nature Microbiology*、*Nature Communications*、*Clinical Infectious Diseases* 等杂志累计发表 SCI 论文 130 余篇。主要研究方向:感染免疫保护与致病机制研究,抗感染的免疫治疗、药物与疫苗的研发,研发新型肿瘤免疫治疗技术。



**章树业** 博士,上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心副研究员、硕士生导师。主要研究方向:病毒感染与免疫识别研究。

融合的第三次疫苗革命。在疫苗的免疫原、新型佐剂和载体、疫苗保护作用的免疫学机制等方面都存在亟需解决的问题,需要免疫学、微生物学、临床医学、药理学、化学、生物信息学、流行病学等多学科交叉合作<sup>[4]</sup>。目前疫苗学面临的主要科学问题有:寻找重大高发性疾病包括感染性疾病、肿瘤、代谢性疾病、认知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;在体诱导细胞毒性T细胞应答和保护性抗体的新技术;建立评价免疫保护作用的新体系;明确个体因素、预存免疫、生态环境对疫苗免疫效果的影响机制等。

## 1 免疫与疫苗总论

疫苗通过作用于接种者的免疫系统而发挥保护作用。病原体感染时,机体的天然免疫和适应性免疫系统共同协作进行免疫防御。研究表明,天然免疫防线是通过模式识别受体(PRRs)来识别病原体相关范式(PAMPs),激活抗原递呈细胞,如巨噬细胞和树突状细胞等。这些激活的天然免疫细胞一方面能直接发挥防御作用,另一方面可将抗原和共刺激信号传递给机体的适应性免疫系统,激活相应的效应细胞和体液免疫应答,并在控制病原体感染后产生抗原特异性的免疫记忆<sup>[5]</sup>。疫苗正是通过模拟病原感染时的部分特征来诱导机体的免疫记忆,从而使接种者免除疾病危害。例如最早的疫苗就是灭活和减毒的病原体,施用于人体后不会致病,或仅会引起轻微的症状,但能诱导机体产生免疫应答,形成对抗病原体感染的记忆性T细胞和保护性抗体。基于疫苗的基本理论,目前使用的疫苗主要由免疫原、佐剂与载体组成,免疫原决定了所活化免疫应答攻击的靶向性,佐剂和载体则确定了免疫应答的强度和类型。

## 2 疫苗研究的科学要素

现代疫苗研究是涉及多个学科的跨领域研究活动<sup>[6]</sup>,其学科基础包括:

(1) 疾病与病原体分子流行病学:关于疾病的人口学资料、传播规律、易感和高风险人群以及临床疾病表现等方面的认识,将为锁定需要进行疫苗免疫的目标人群提供数据支持。而准确的诊断方法、人群感染率的筛查等数据则为全面掌握疾病负担、预测疫苗实施的社会和经济效益提供重要指导。病原体的分子流行病学则为选择毒/菌株作为疫苗免疫原提供依据。

(2) 病原生物学:全面了解病原体生活史、病原体及其蛋白的结构与功能、病原体与宿主细胞的相互作用以及病原体感染致病机制,可为发现疾病的治疗靶点和鉴定关键免疫原奠定理论基础。而对于各种病原体入侵人体及体内感染播散途径等方面的认识,将是根据不同病原和不同感染阶段设计有针对性的免疫策略的重要依据。

(3) 医学免疫学:机体对病原体感染的免疫应答通常是多方面的,天然免疫、体液免疫和细胞免疫等不同反应类型对抗不同病原感染时发挥的作用不尽相同,例如感染者体内产生的中和抗体与乙肝病毒和流感病毒感染的免疫控制密切相关,但结核感染的免疫控制则由CD4<sup>+</sup>T细胞介导。理解针对不同病原体的人体保护性免疫反应类型,是科学设计疫苗和评价疫苗有效性的关键。此外,理解病原体对宿主免疫防御系统逃逸机制,将为如何设计出更为有效的疫苗提供指导。

(4) 免疫原、佐剂:免疫原是疫苗的核心。传统的免疫原常常采用减毒或灭活的病原体,此类免疫原模拟自然感染,诱导针对病原体的免疫应答。但传统疫苗的缺点也很明显,如安全性低、副作用强以及对自然感染不能诱导有效免疫力的或无法进行工业化制备的病原体不能形成疫苗等。因此去除传统疫苗中有害组分,选择有效组分(免疫原)就成为了改进传统疫苗和研制新型疫苗的核心任务。但不同于减毒苗或灭活苗,亚单位苗或组分苗诱导免疫反应的能力较差。如何克服其弱免疫原性以及调节机体的正确免疫应答类型则是佐剂研究的目标。实际上,长期以来铝佐剂是疫苗唯一的选择,近来对天然免疫信号通路和佐剂作用机制的理解,为开发新型佐剂奠定了基础。

(5) 疫苗工程:工业生产是疫苗能否迈出实验室的关键步骤。需要平衡目标人群免疫的成本和收益,探索最优的免疫原和佐剂制备方案,选择合理的免疫递送系统和免疫方案(如多次免疫或组合苗等),优化生产工艺,开发规模化和标准化工业生产等。

(6) 安全性和有效性评价:在批准上市之前,疫苗还需经过临床前、临床I期、II期和III期等多个阶段的测试,来评价其诱导免疫应答的能力以及对目标人群的安全性和有效性等。这是疫苗研究的最后阶段,也是其面临的最大挑战。选择合适的测试模型和对象以及确定有效性评价的指标等均是本阶段需要考虑的关键问题。

图1反映了疫苗研究中涉及到的多学科要素之间的关系,病原生物学、医学免疫学和流行病学是疫苗研究的基础学科,分别对应到免疫原、佐剂和免疫目标人群,最后通过疫苗工程和疫苗评价来完成整个研究链条。

## 3 发展趋势和未来研究方向

### 3.1 发展趋势

近年来,结构生物学、系统生物学、反向疫苗学、

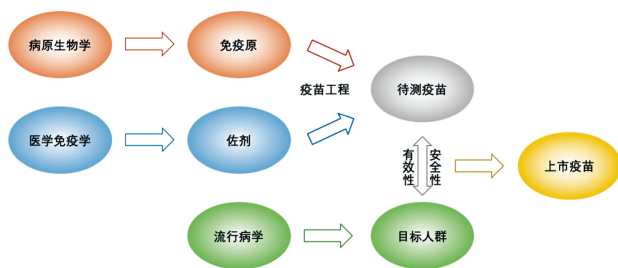


图1 疫苗研究各学科要素之间的关系和研究链条

新型疫苗载体、新型佐剂、疫苗递送系统、动物模型等学科的发展为新型疫苗的研究带来了新的发展机遇。

### 3.1.1 免疫保护机制和免疫记忆

免疫应答是固有免疫系统和获得性免疫系统相互作用的过程,21世纪以来人们对这一过程的认识取得了重要进展。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,对天然免疫信号分子的产生具有重要意义<sup>[7]</sup>。上皮组织中存在多种树突状细胞亚型,具有重要抗原递呈功能及T细胞激活调节能力,还有新近发现的天然淋巴细胞(ILCs)亚型,作为辅助性T细胞的“镜像细胞”而日益受到关注。这些细胞在募集其他免疫细胞,并产生免疫调节信号和各类因子,对T细胞的激活、机体获得性免疫反应产生、免疫保护有效性形成等过程中具有重要作用。免疫微环境中存在正向和负向调控功能的免疫细胞,影响着固有免疫和适应性免疫应答。髓系抑制细胞、调节性T细胞等微环境负向调控细胞可显著影响免疫应答水平<sup>[8]</sup>。对生发中心B细胞和滤泡样T细胞在有效抗体反应中的相互作用以及对抗体应答的解析,也有助于阐明疫苗免疫学机制<sup>[9]</sup>。

T、B淋巴细胞记忆形成和维持的生物学过程是疫苗研发的关键理论基础。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。近年来,记忆性T细胞的研究取得了许多进展。鉴定出处于分化路径更早期的干性记忆T细胞具备自我更新能力,受到抗原刺激能分化为下游的效应细胞和记忆细胞,对维持免疫记忆发挥重要作用。此外,T细胞激活分化这一过程中的基因表达、蛋白图谱、表观遗传调控和单细胞转录组图谱也得以系统研究,为理论用于疫苗实践奠定了基础<sup>[10]</sup>。细胞因子对T细胞的活化和分化具有重要调控作用,通过建立IL-21靶向抗原特异性T细胞增殖的策略,可在体外促进干性记忆T细胞的分化,体内显著促进肿瘤抗原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>[11]</sup>。

### 3.1.2 免疫原

免疫原决定了所活化免疫应答攻击的靶向性,因此,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。DNA重组技术及多肽合成技术的出现,为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。随着基因组学的发展,反向疫苗学、系统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,优化免疫原设计,并在体内检测和验证保护性反应。近来,X射线晶体学、核磁共振成像和电子显微镜的发展大大提高了解析蛋白质三维结构的能力。目前可以获得关键抗原及其表位,以及其与保护性抗体复合物的原子级信息。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>[12]</sup>。2013年发表在*Science*上的一项研究表明:感染性呼吸道合胞病毒(RSV)颗粒表达I型病毒融合(F)糖蛋白修饰,其在结构上从亚稳的融合前形式重排为高度稳定的融合后形式<sup>[13]</sup>。在自然感染RSV的人中,中和抗体主要识别融合前的构象。该团队通过引入新的化学键并将天然存在的氨基酸换成可在其结构中填充空腔的替代物,将F蛋白稳定为其所需的特定形状。通过构建超过100种融合蛋白的突变体,选择相对容易产生、稳定的改造蛋白,所得到的稳定的融合前F蛋白比现有的融合后F蛋白能诱导更高的中和抗体滴度。这是人类第一次获得针对RSV的抗体疫苗。这些成果预示着结构疫苗学方法在疫苗学中成为常规方法的开始,可能有助于针对难以靶向的疾病的疫苗开发,例如艾滋病、结核病和疟疾等。

### 3.1.3 佐剂

佐剂是通过增强免疫原的免疫原性、延缓作用时间、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,并影响着免疫应答的特征<sup>[14]</sup>。最早被用作佐剂的明矾在20世纪20年代即被引入用于预防白喉和破伤风类毒素的疫苗中,从那时起,铝佐剂被成功地用于大多数灭活疫苗,保护了数十亿婴儿和成人的健康。但近一个世纪以来没有引入任何其他的人用佐剂。对佐剂的作用机理缺乏了解,是导致佐剂新靶点开发受限的重要因素。随着人们对天然免疫应答、模式识别受体(Toll样受体、RIG-I样受体、NOD

样受体、C 型凝集素受体和 DNA 感受器等)信号通路等机制的深入研究,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。研发针对固有免疫调节通路的佐剂;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;有效激活淋巴结微环境的佐剂等。新型佐剂的开发推动了疫苗的创新,以新型佐剂为代表的疫苗突破了传统以铝佐剂为主诱导 Th2 免疫反应类型以及免疫应答慢、持久性差等的瓶颈,同时达到可以诱导高水平和持久性的抗体,诱导极强的 Th1 型免疫反应的理想目标。有代表性的是单磷酸脂质 A,其靶向 TLR4 并与明矾结合后配制成 AS04,这种佐剂已被应用于 HPV 疫苗。目前开发的处于临床实验阶段的佐剂分子还有 CpG-ODN(激活 TLR9)、咪唑啉(激活 TLR7/8)、单磷脂酰 A (MPLA,激活 TLR4)、聚肌胞苷酸(poly I:C,激活 TLR3)和环二核苷酸(CDNs,激活 STING)等。

### 3.1.4 载体和递送系统

载体是疫苗的关键组成部分,可递送抗原、促进抗原免疫原性、提高免疫应答水平。传统的疫苗载体依赖于灭活或减毒的病原体、表达纯化的蛋白等。DNA 重组技术以及多肽合成技术的出现,为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。而现代疫苗技术使得核酸载体、病毒载体、细菌载体、细胞载体等均可成为疫苗的载体。对常用载体的深度改造,如腺病毒载体、痘苗病毒载体,既规避预存免疫的影响,也可以提升免疫应答的强度。而新型载体不断出现,如新型病毒样颗粒(VLP)、纳米颗粒、新型病毒载体、靶向蛋白载体等。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>[15]</sup>。1986 年上市的重型乙型肝炎表面抗原(HBsAg)疫苗是第一个进入市场的基于亚单位抗原和纳米颗粒的疫苗。目前市场上已有四种 VLP 疫苗,还有许多其他 VLP 疫苗正在进行临床前和临床开发<sup>[16]</sup>。除 VLP 之外,用于亚单位抗原递送的许多其他类型的颗粒也在研究之中,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<sup>[17]</sup>,脂质体包含同心磷脂双层,其在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。目前已有两种脂质体疫苗系统被用于人类。此外,通过调节颗粒的尺寸效应(10~100 nm),利用脂

蛋白介导的淋巴引流/微针技术,以及人造淋巴结等策略,探索靶向淋巴结和促进黏膜免疫的疫苗定向递送系统也取得了良好的进展。

### 3.1.5 评价系统

有效性是评价疫苗的关键指标,是 II/III 期临床研究的主要研究终点。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面临的挑战。在临床前研发工作中有时可通过评价疫苗抗原性、免疫原性以及病原体感染的保护效果,并通过对三者之间关系的分析来初步评估疫苗的有效性。报道显示利用多株单克隆抗体可优化对疫苗抗原性的评估,并以此为依据建立统一的疫苗抗原性标准。而评估疫苗的免疫原性主要是测试疫苗诱导动物或人体产生有效免疫反应的能力,对许多预防性疫苗来讲是通过检测中和抗体水平来反映。目前建立的传染病假病毒库具有很多优势,假病毒保留了活病毒相同的膜蛋白结构和功能,具有相同的感染特点,相比传统构建方式,其携带的报告基因灵敏度高、可定量,更有利于开展高通量细胞活性筛选和评价<sup>[18]</sup>。利用动物模型评估疫苗的保护效果时,一系列的人源受体基因遗传修饰小鼠、免疫系统人源化小鼠、人体组织嵌合小鼠和灵长类动物模型的研制成功,也为评估疫苗的有效性提供了更好的选择<sup>[19]</sup>。此外疫苗进入临床评价阶段时,往往投入大、耗时长、难于开展,使用系统生物学方法寻找预测性和替代性指标已取得了快速进展<sup>[20]</sup>,有望部分突破这一瓶颈。

## 3.2 未来研究方向

仍需加强免疫学前沿研究,将新技术与疫苗研究和转化深度融合。

(1) 免疫原是疫苗研究的根本,决定了疫苗活化免疫应答攻击的靶向性。未来需重点解析免疫原特性、结构信息,探究免疫原性的内在决定因素。包括:免疫原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?以及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表位的免疫原性等。疫苗免疫原的设计需要多学科交叉合作,生物信息学、结构生物学、抗体工程等诸多新兴学科极大地丰富了免疫原的设计策略。

(2) 免疫佐剂与递送系统决定了免疫应答的强度和类型,未来需要解析佐剂的功能、对免疫系统的影响、诱导保护性免疫的机理。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。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、靶向性等增强佐剂的效应。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等。

(3) 疫苗接种的目标是诱导持久的保护性免疫记忆,要加强基础免疫学研究,以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。未来需深入研究免疫记忆细胞的来源、分化及其存活的机制;解析器官与组织区域性、持续性免疫记忆反应的机制;以及建立疫苗免疫记忆功能的评价体系等。

(4) 疫苗的免疫保护机制研究方面,面临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 细胞免疫的手段和评价 T 细胞应答的体系等。需要完善疫苗学理论,指导未来疫苗学的发展。未来应解析影响疫苗效应的关键因素,探索调控疫苗效应的措施。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。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佐剂新技术、靶点分子。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。关注粘膜免疫效应及其机制,预存免疫与疫苗效应的关系等。

(5) 开展深入系统的疫苗流行病学研究,认识抗原导致的预存免疫、群体免疫基线及其对疫苗效应的影响;关注成年人、老年人疫苗研究,以老年人群为对象,研究免疫衰老调控免疫保护反应的机制<sup>[21]</sup>。关注现有疫苗的病原谱的变化、流行趋势的新特征;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;疫苗接种后诱导的低水平中和抗体与病原体变异的关系等。

(6) 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。通过系统生物学等手段寻找替代性疫苗临床评价方法<sup>[22]</sup>。

(7) 应对重大传染病,如流感和艾滋,需发现和确定能诱导广谱保护性的免疫表位<sup>[23]</sup>。应对新的突发传染病,需要疫苗研制的新策略与新系统,重点建立通用型快捷疫苗平台,用于快速制备和应用<sup>[24]</sup>。应对持续性感染和肿瘤,研发治疗性疫苗探

索打破免疫耐受、修复免疫损伤耗竭的策略,研究高效诱导 T 细胞免疫应答策略,以及疫苗联合使用的免疫治疗策略。关注新概念疫苗,如多糖疫苗和超级细菌疫苗的研究等<sup>[25]</sup>。

## 4 结 语

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。但目前我国疫苗原创性研究偏少、解决核心技术的基础薄弱。有必要进一步凝炼科学问题,强化疫苗的基础研究。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、保护性表位的形成机制;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;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联合研究。

我国疫苗研制还存在缺少顶层布局、资助力度不足、支持周期偏短等问题。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;此外,疫苗动物免疫的周期长,完整的疫苗研究需要更长的时间。研究资源缺少共享机制,重复建设导致的资源浪费与研究速度减缓等。因此有必要建立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,建立包括灵长类动物、高度人源化动物模型以及临床 GLP 实验室;建设疫苗研究资源库、加强共享;建立与疫苗产业对接机制、推进疫苗转化。此外针对重大疾病疫苗(病毒、细菌、肿瘤、代谢性疾病)、糖疫苗、特定目标人群应用疫苗如老年疫苗、超级耐药菌防控疫苗、快速应急疫苗等研制也应加强。在科学共性导向下推动多学科交叉融合的科技創新,为实现健康中国战略 2030 任务提供科技支撑。

## 参 考 文 献

- [1] Barrett A. Vaccinology in the twenty-first century. *NPJ Vaccines*, 2016, 1: 16009.
- [2] Cunningham AL, Garcon N, Leo O, et al. Vaccine development: from concept to early clinical testing. *Vaccine*, 2016, 34(52): 6655—6664.
- [3] Hu Z, Ott PA, Wu CJ. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nature Reviews Immunology*, 2018, 18(3): 168—182.

- [4] Sharma M, Krammer F, Garcia-Sastre A, et al. Moving from empirical to rational vaccine design in the 'Omics' era. *Vaccines (Basel)*, 2019, 7(3): 89.
- [5] Stern PL. Key steps in vaccine development. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2020, 125(1): 17–27.
- [6] Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. 疫苗. 罗凤基等, 译. 北京: 人民卫生出版社, 第6版, 2017.
- [7] Riera RM, Perez-Martinez D, Castillo FC. Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology*, 2016, 148(2): 125–139.
- [8] Shimizu K, Iyoda T, Okada M, et al. Immune suppression and reversal of the suppressive tumor microenvironment. *International Immunology*, 2018, 30(10): 445–454.
- [9] Huang C. Germinal center reaction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1254: 47–53.
- [10] Taniuchi I. CD4 Helper and CD8 cytotoxic T cell differentiation. *Annual Review of Immunology*, 2018, 36: 579–601.
- [11] Tian Y, Zajac AJ. IL-21 and T cell differentiation: consider the context. *Trends in Immunology*, 2016, 37(8): 557–568.
- [12] Graham BS, Gilman M, McLellan JS. Structure-based vaccine antigen design. *Annual Review of Immunology*, 2019, 70: 91–104.
- [13] 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.
- [14] Sarkar I, Garg R, Sylvia LVDH. Selection of adjuvants for vaccines targeting specific pathogens. *Expert Review of Vaccines*, 2019, 18(5): 505–521.
- [15] Zhao L, Seth A, Wibowo N, et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine*, 2014, 32(3): 327–337.
- [16] Qian C, Liu X, Xu Q, et al. Recent progress on the versatility of virus-like particles. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(1): 139.
- [17] Schwendener RA. Liposomes as vaccine delivery systems: a review of the recent advances. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 2014, 2(6): 159–182.
- [18] Li Q, Liu Q, Huang W, et al. Current status on the development of pseudoviruses for enveloped viruses. *Reviews in Medical Virology*, 2018, 28(1): e1963.
- [19] Walsh NC, Kenney LL, Jangalwe S, et al. Humanized mouse models of clinical disease. *Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease*, 2017, 12: 187–215.
- [20] Kotliarov Y, Sparks R, Martins AJ, et al. Broad immune activation underlies shared set point signatures for vaccine responsiveness in healthy individuals and disease activity in patients with lupus. *Nature Medicine*, 2020, 26(4): 618–629.
- [21] Keener A. Tailoring vaccines for older people and the very young. *Nature*, 2019, 575(7784): S48–S50.
- [22] Cotugno N, Ruggiero A, Santilli V, et al. OMIC Technologies and vaccine development: from the identification of vulnerable individuals to the formulation of invulnerable vaccines. *Journal of Immunology Research*, 2019(4): 8732191.
- [23] Burton DR. Advancing an HIV vaccine: advancing vaccinology. *Nature Reviews Immunology*, 2019, 19(2): 77–78.
- [24] Gilbert SC, Warimwe GM. Rapid development of vaccines against emerging pathogens: the replication-deficient simian adenovirus platform technology. *Vaccine*, 2017, 35(35 Part A): 4461–4464.
- [25] Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nature Medicine*, 2018, 24(1): 10–19.

## Overview and Key Scientific Questions of Vaccine Research

Xu Jianqing\*    Zhang Xiaoyan    Zhang Shuye

*Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201058*

**Abstract** The invention of prophylactic vaccine is regarded as one of the greatest achievements of humankind in the 20<sup>th</sup> century and is the basic policy of public health worldwide. The vaccine induces immune memory through mimicking the real pathogen, thus exempting the vaccinees from the harm of the diseases. The first generation of vaccines were mainly derived from inactivated or attenuated pathogens, whereas the second generation was mainly subunit vaccine based on genetic engineering technology. Now, the third generation of vaccines are underway promoted by advanced basic understandings of the vaccine efficacy. The identification of novel protective epitopes of antigens, understanding the immunoregulatory effects and mechanisms by adjuvants and vectors, invention of novel techniques to induce long-term and local protective immunity, establishing novel vaccine efficacy evaluation systems, and dissecting influencing factors of vaccine efficacy require further collaborative and innovative research activities from different fields.

**Keywords** vaccine; antigen; adjuvant; immune memory; infectious disease

(责任编辑 张强)

\* Corresponding Author, Email: xujianqing@shphc.org.cn