

# 基于人工智能的新抗原预测研究进展

周雪侠

湖南工业大学 生物医学纳米材料与器件湖南省重点实验室, 湖南省株洲市, 412007;

**摘要:** 癌症免疫治疗近年来在新抗原个性化疫苗和人工智能预测模型的应用中取得重大进展。肿瘤突变产生的新抗原能够激活 T 细胞免疫应答, 为精准治疗提供了新的可能。然而, 由于 MHC 的多态性及 TCR 识别机制的复杂性, 新抗原的筛选仍然面临挑战。随着人工智能技术的引入, 提高了新抗原预测的准确性和效率。

**关键词:** 癌症免疫治疗; 新抗原; 个性化疫苗

**DOI:** 10.69979/3029-2808.25.04.046

## 引言

癌症是全球主要的死亡原因之一, 对于该疾病的治疗一直从未停止探索。在肿瘤免疫过程中, 新抗原特异性 T 细胞的产生和激活主要发生在淋巴组织和肿瘤微环境, 它发挥着十分重要的作用, 主要负责识别并清除体内的病原体、异常细胞以及肿瘤细胞。肿瘤细胞内的突变蛋白会被分解成为许多小段的肽, 其中一部分能够与主要组织相容性复合体 (MHC) 相结合, 从而被呈递到细胞表面, 进而使得 T 细胞受体 (TCR) 能够识别与 MHC 结合的抗原肽, 最终触发介导免疫应答, 启动针对肿瘤细胞的清除机制<sup>[1]</sup>。该机制为肿瘤免疫治疗提供了重要的理论基础, 并推动了人工智能在新抗原预测领域的发展。

早期肿瘤的治疗是通过激活机体免疫系统来清除癌细胞, 近些年, 对于 CTLA-4、PD-1 和 PDL1 的免疫检查点抑制剂取得了很大胜利。肿瘤新抗原是一类由肿瘤细胞的基因突变产生的能够诱发免疫反应的非自身抗原, 主要包括病毒整合抗原和突变蛋白抗原。因为其具有高免疫原性和肿瘤特异性, 能够激发不受中枢和外周耐受机制限制的免疫应答反应<sup>[2]</sup>。因此, 肿瘤新抗原成为免疫治疗的突破点, 为个性化免疫治疗带来了新的机遇<sup>[3]</sup>。

随着生物信息学技术以及机器学习在医学领域中的不断发展, 越来越多的新抗原特异性结合预测模型也应运而生。然而, 在抗肿瘤免疫反应中只有少数新抗原能够发挥作用, 而单个 T 细胞受体 (TCR) 对特定新抗原的识别机制仍没有被完全揭示<sup>[2]</sup>。因此, 筛选具备免疫原性的新抗原是研究的重点以及难点。

在本文中, 我们首先介绍了部分预测新抗原的模型,

然而由于抗原与抗体之间相互作用的动态性、主要组织相容性复合体 (MHC) 的多态性以及个体免疫应答的差异性, 使得在构建新抗原预测模型面临较大的挑战。接着, 我们简单描述了人工智能下的抗原预测方法, 并讨论了其在生物学中的应用。此外, 本文还对未来的发展方向进行了分析, 有助于推动抗原预测技术在癌症免疫治疗和疫苗开发中的应用潜力。

## 1 人工智能模型在免疫治疗中的应用

当前的免疫治疗方法主要分为两大类<sup>[4]</sup>: 过继免疫治疗 (如细胞过继转移) 和主动免疫治疗 (即治疗性肿瘤疫苗)。实现高效免疫治疗的关键在于筛选具有强免疫原性的肿瘤抗原。传统筛选肿瘤抗原的方法有 T 细胞克隆筛选、SEREX 以及抑制性删减杂交等。T 细胞克隆筛选<sup>[5]</sup>是通过分析 T 细胞识别的肿瘤抗原来鉴定免疫应答分子, 适用于研究 T 细胞免疫相关的抗原。SEREX 技术<sup>[6]</sup>是利用肿瘤患者自身的血清抗体筛选肿瘤抗原, 侧重于 B 细胞介导的免疫反应。抑制性删减杂交 (SSH)<sup>[7]</sup>, 主要是筛选差异表达的基因, 并非直接研究 T 或 B 细胞的作用。

随着人工智能的不断发, 针对肿瘤新抗原预测的模型也是层出不穷, 对于预测免疫原性新抗原需识别基因突变以及患者的 MHC 类型, 目前主要有两种新抗原识别方法<sup>[2]</sup>: 免疫基因组学方法以及免疫肽组学。PISTE<sup>[8]</sup>是一种基于免疫基因组学的 Transformer 模型, 专门用于预测 TCR-抗原-HLA 之间的相互作用, 并在肿瘤新抗原筛选方面展现了卓越的性能。该模型融合了物理和生物学先验知识, 引入滑动注意力机制, 以优化氨基酸残基的交互建模能力。在 TCR-抗原-HLA 结合预测任务中, 与现有的其他模型相比, PISTE 在 AUROC、AUPR

等多个评价指标上均实现了更优的表现。而 GraphMHC<sup>[9]</sup>模型是一种基于免疫肽组学方法的模型，它通过图神经网络（GNN）直接模拟 MHC 蛋白与候选新抗原肽段的分子结构结合，对心抗原进行预测。它是首个直接利用原子级图结构建模 MHC-肽段相互作用，克服传统序列模型（如 RNN、CNN）对多维生物分子交互建模局限性，通过图注意力机制动态分配进行交互式特征提取的模型，但计算成本、泛化性和解释性仍需优化。

## 2 个性化新抗原疫苗的临床进展

在过去十年中，免疫疗法领域取得了重要进展，尤其是免疫检查点抑制剂<sup>[10]</sup>和嵌合抗原受体 T 细胞疗法的应用。个性化新抗原疫苗作为一种新兴的免疫治疗方法，旨在通过诱导针对肿瘤新抗原的特异性 T 细胞反应，增强肿瘤特异性免疫反应。初步临床研究表明<sup>[11]</sup>，个性化新抗原疫苗在黑色素瘤等癌症患者中展示了强大的免疫原性和抗肿瘤活性。

个性化新抗原疫苗的开发要求通过生物信息学工具识别肿瘤特异性的突变，并筛选出具有免疫原性的新抗原。目前，多个临床试验正在测试个性化新抗原疫苗与免疫检查点抑制剂（如 PD-1 抑制剂）的联合使用，这些试验涉及晚期实体瘤患者，包括黑色素瘤、非小细胞肺癌（NSCLC）和尿路上皮癌<sup>[12]</sup>。例如，NEO-PV-01 疫苗与 nivolumab 联合使用的临床研究显示<sup>[13]</sup>，疫苗接种后部分患者的 T 细胞对新抗原的反应增强，肿瘤稳定性有所提高。GEN-009 和 R07198457 等疫苗在与 PD-1 抑制剂联合使用时，也显示出一定的抗肿瘤活性，并增强了免疫反应。

## 3 挑战与未来方向

肿瘤新抗原作为肿瘤免疫治疗的核心靶点，具有广阔的临床应用前景。尽管新一代测序与人工智能技术为新抗原预测提供了可能，其发展仍面临诸多挑战：3T 细胞抗原受体（TCR）、抗原、以及人类白细胞抗原（HLA）均具有高度多态性<sup>[14]</sup>，精准筛选出真正结合的三元组需要大量的计算资源和实验验证，增加了筛选成本。

（2）新抗原的有效性依赖于 CD8+ T 细胞的识别和清除能力。然而，肿瘤微环境中免疫检查点的异常激活会抑制 T 细胞功能，形成免疫逃逸机制。（3）现有算法仍受限于训练数据集的质量与标准化程度不足，且肿瘤异质性导致不同疾病阶段的新抗原表达谱呈现动态变

化，加之样本采集方式对测序数据准确性的影响，进一步加大了临床转化难度。

## 4 结论

人工智能技术在肿瘤新抗原的预测与癌症免疫治疗中具有显著的应用前景。基于深度学习、图神经网络等前沿技术，人工智能可从海量全基因组数据中，准确地发现并鉴定出特定的肿瘤特异位点，并对其与 MHC 分子的结合能力，从而大幅提升对新抗原的预测精度和效率。在癌症疫苗研究中，该算法还可以优化新型抗原的筛选方法，缩短试验验证周期，降低试验验证费用，同时还为个体化免疫治疗、个性化疫苗的设计以及肿瘤疫苗研发提供新的思考角度。尽管如此，肿瘤新抗原的应用仍面临诸多挑战，如筛选的高成本、免疫逃逸机制的影响以及缺乏标准化的训练数据集等问题。未来，随着人工智能技术的发展，以及多模态信息的融合，新型抗原的免疫治疗将会更准确、更有效，从而改善肿瘤患者的预后。

## 参考文献

- [1]Lang F, Schrörs B, Löwer M, et al. Identification of neoantigens for individualised cancer immunotherapy[J]. Nature reviews. Drug discovery, 2022, 21(4): 261-282.
- [2]Xie N, Shen G, Gao W, et al. Neoantigens: Promising targets for cancer therapy[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8: 9.
- [3]Zhang Z, Lu M, Qin Y, et al. Neoantigen: A new breakthrough in tumor immunotherapy[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12.
- [4]Chen Q, Li J Y, Du S D. Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2019, 27(5): 287-292.
- [5]Tumor antigens recognized by T lymphocytes - PubMed[EB/OL]. [2025-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8011285/>.
- [6]Sahin U, Türeci O, Schmitt H, et al. Human neoplasms elicit multiple specific immune responses in the autologous host[J]. Proceedings

of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1995, 92(25): 11810-11813.

[7]Diatchenko L, Lau Y F, Campbell A P, et al. Suppression subtractive hybridization: A method for generating differentially regulated or tissue-specific cDNA probes and libraries[J]. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 1996, 93(12): 6025-6030.

[8]Feng Z, Chen J, Hai Y, et al. Sliding-attention transformer neural architecture for predicting T cell receptor-antigen-human leucocyte antigen binding[J]. Nature Machine Intelligence, 2024, 6(10): 1216-1230.

[9]Jeong H, Cho Y R, Gim J, et al. GraphMHC: Neoantigen prediction model applying the graph neural network to molecular structure[J]. PLOS ONE, 2024, 19(3): e0291223.

[10]Magré L, Verstegen M M A, Buschow S, et al. Emerging organoid-immune co-culture models for cancer research: From oncoimmunology to pe

rsonalized immunotherapies[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2023, 11(5): e006290.

[11]Drew L. Cancer-vaccine trials give reasons for optimism[J]. Nature, 2024, 627(8005): S33-S33.

[12]Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines | nature reviews clinical oncology[EB/OL]. [2025-04-01]. <https://www.nature.com/articles/s41571-020-00460-2>.

[13]Leung C S K, Van den Eynde B J. Combining personalized neoantigen vaccination with chemotherapy and anti-PD-1 to treat NSCLC[J]. Cancer Cell, 2022, 40(9): 903-905.

[14]肿瘤免疫疗法中细胞来源对治疗效果的影响[J]. Chinese Journal of Hematology, 2024, 45(7): 699-704.

作者简介：周雪侠（1998.10—），性别：女，民族：汉，籍贯：安徽阜阳，硕士研究生，湖南工业大学 生物医学纳米材料与器件湖南省重点实验室，研究方向：生物医学人工智能。