

曹湘雯,李敏,殷琦,等. MHC 功能及其转基因小鼠模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 151-160.
Cao XW, Li M, Yin Q, et al. Progress of research on MHC function and transgenic mouse models [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(6): 151-160.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.06.020

MHC 功能及其转基因小鼠模型的研究进展

曹湘雯^{1,2}, 李敏², 殷琦², 韩雪莲², 王原², 赵光宇^{1,2*}

(1.牡丹江医学院公共卫生学院,黑龙江 牡丹江 157011;2.军事科学院军事医学研究院
微生物流行病学研究所,病原微生物生物安全全国重点实验室,北京 100071)

【摘要】 主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)与机体免疫调节密切相关,不仅具有遗传多态性,而且 MHC 限制性存在种属差异。人类的 MHC 被称为人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA),小鼠 MHC 则被称为 H-2。构建人源化 MHC 转基因小鼠模型是突破 MHC 种属差异并模拟人体免疫应答特征的重要策略。MHC 转基因小鼠主要分为 MHC I 或 MHC II 单转基因小鼠模型和 MHC I 与 MHC II 双转基因小鼠模型。HLA I 类转基因小鼠模型发展经历了 3 个阶段,目前采取敲除 H-2K^b 和 H-2D^b 或者敲除鼠源 β_2m 的策略来消除内源的 H-2 I 类分子对 HLA I 类分子的竞争性抑制;HLA II 类转基因小鼠模型的构建则是将鼠源 β 链敲除,转入 HLA II 类基因。随着构建策略的优化,MHC 转基因小鼠模型被应用于表位疫苗研发、肿瘤治疗及疾病遗传关联研究中,成为临床前试验的有力工具。本文对 MHC 转基因小鼠模型相关资料进行了总结,概述了 MHC 转基因小鼠模型的构建策略及其在疫苗研发、疾病治疗等方面的应用进展。

【关键词】 主要组织相容性复合体;小鼠模型;免疫;表位疫苗;肿瘤治疗

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 06-0151-10

Progress of research on MHC function and transgenic mouse models

CAO Xiangwen^{1,2}, LI Min², YIN Qi², HAN Xuelian², WANG Yuan², ZHAO Guangyu^{1,2*}

(1. Public Health School, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, China.

2. State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Microbiology and Epidemiology,
Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071)

【Abstract】 The major histocompatibility complex (MHC) is closely related to immune regulation. MHC shows distinct genetic polymorphism, and there are also species differences in MHC restriction. The human MHC is called human leukocyte antigen (HLA), and the mouse MHC is called H-2. The construction of humanized MHC transgenic mouse models is an important strategy to overcome the differences in MHC among species and simulate the characteristics of a human immune response. MHC transgenic mice are mainly divided into MHC I or MHC II single-transgenic mouse models and MHC I and MHC II double-transgenic mouse models. The development of HLA I transgenic mouse model went through three stages, at present, the strategy of knocking out H-2K^b and H-2D^b or murine β_2m is adopted to eliminate the competitive inhibition of HLA I molecules by endogenous H-2 class I molecules. In the construction of an HLA II transgenic mouse model, the β strand of murine origin is knocked out and HLA II class genes are inserted. With the optimization of construction strategies, MHC transgenic mouse models have been applied to epitope vaccine development, tumor treatment, and genetic disease-association studies, becoming a powerful tool for preclinical trials. In this paper, we

【基金项目】 国家重点研发计划(2022YFC2304103)。

【作者简介】 曹湘雯(1997—),女,硕士研究生,研究方向:动物模型及感染免疫防护。E-mail:CXWcxw0313@163.com

【通信作者】 赵光宇(1979—),男,博士,研究员,研究方向:动物模型及感染免疫防护。E-mail:guangyu0525@163.com

summarize the relevant data on MHC transgenic mouse models, as well as the construction strategies used for MHC transgenic mouse models and their application in vaccine development and disease treatment.

[Keywords] major histocompatibility complex; mouse models; immunity; epitope vaccines; oncology treatment

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

MHC 是哺乳动物染色体上的一组基因群,编码细胞膜上与抗原呈递相关的蛋白^[1]。由于 MHC 在宿主免疫反应中发挥关键作用^[2-3],而人类和动物 MHC 存在种属差异,因此通过转基因动物模型模拟人体 MHC 功能的相关研究得到关注和发展。小鼠模型具备体型小、繁殖能力强、遗传背景清晰等优势,是实验中常用的动物模型^[4]。由于 MHC 的种属差异性,导致常规的小鼠模型在研究人类自身免疫性疾病、异种移植、肿瘤治疗等方面存在局限性。为解决上述问题,科学家们将人类 MHC 整合到小鼠基因组中,以构建 MHC 转基因小鼠模型,尽可能消除动物模型实验和人类受试者研究间的差异。随着 MHC 转基因策略的优化,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)可在 MHC 转基因小鼠体内稳定表达,训练出足够数量的免疫细胞并发挥正常功能,使模型具备与人类相近的免疫反应。本文从 MHC 的结构功能和多态性入手,阐述了 MHC 与疾病的关联,对 MHC 转基因小鼠的构建策略和应用情况进行综述。

1 MHC 相关研究进展

1.1 MHC 的命名与功能

人们对于 MHC 的研究可追溯到上个世纪, Snell 等^[5]将引起排异反应的抗原命名为组织相容性抗原。MHC 分为 3 类(MHC I 类、II 类和 III 类),编码主要组织相容性抗原,几乎所有的脊椎动物都携带 MHC I 类和 II 类基因。H-2 由小鼠的第 17 号染色体编码;HLA 位于人类 6 号染色体的短臂 6p21.31 区,基因大小为 3.6 Mb,覆盖了 0.13% 的人类基因组^[6-7]。随着越来越多的 HLA 等位基因被检测发现,为便于命名,2010 年 HLA 命名委员会正式规整新的命名法,将所有等位基因用斜体表示,名称至少包含两组数字^[8],如 *HLA-A*24:02*。

MHC I 类分子表达在有核细胞表面,与内源性抗原肽结合,供 CD8⁺T 细胞识别^[9]。MHC II 类分子主要表达在专职性抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)表面,APC 与 CD4⁺T 细胞相互作用,促进免疫系统对外源性抗原的识别和清除。MHC 对免疫系统的调节作用与 TCR 的形成和选择

相关。最新研究发现,胸腺细胞上前 T 细胞受体(preTCR)的信号传导是 $\alpha\beta$ T 细胞系发育的关键检查点,双阴性胸腺细胞的 preTCR 同双阳性胸腺细胞的 $\alpha\beta$ TCR 均通过分子对接方式将肽与胸腺基质上的 MHC 分子(pMHC)结合;MHC 调控细胞在胸腺的增殖和细胞库的发育,当 pMHC 与 preTCR 不能正常相互作用时,胸腺细胞的去分化转录程序将出现问题,DN 和 DP 亚群增殖异常,显现骨髓性恶性肿瘤的前驱特征^[10]。锚定 MHC 的肽位置对预测 T 细胞反应尤为重要,通过预测常见 HLA 等位基因的高概率锚定位点,实现对新抗原的正确识别^[11-12]。鉴于有限的 pMHC 结构与肽和 MHC 的多样性,研究者利用 MHC 分子对接结构理论,设计了根据结合位点构建 3D MHC 模型的软件“PANDORA”^[13-14],实现了对蛋白组结构的高效分析,丰富了 pMHC 结合亲和力和质谱数据。总之, MHC 在免疫系统中的重要功能,使它成为构建人源化转基因小鼠模型的理想选择;而锚定位是抗原呈递的关键所在,为后期 HLA 限制性多肽疫苗的设计提供了理论支撑。

1.2 MHC 的多态性

长期的自然选择和病原体入侵使 HLA 在人群中不同个体间具有丰富的多态性和多基因性^[15-16],每个基因座上有两种以上等位基因,编码超过 160 种不同功能的蛋白质^[17]。HLA 等位基因频率数据库(allele frequency net database, AFND)引入了新的数据集分类标准,比如样本量大于 50,等位基因频率总和为 1 等^[18],但是该数据库并未更新近年数据,不利于研究人员对 HLA 的统计分析;另外,HLA 等位基因频率计算方法不同,影响不同群体间 HLA 基因频率的对比。2022 年,复旦大学徐书华团队发布了数据库和计算分析平台——PGG. MHC,收录了 66 个国家,190 个人群,53 254 个个体的全基因组、全外显子组测序数据,对每个样本进行了经典 HLA 基因座的基因分型^[18],该平台的可视化板块方便检索者更直观地了解全球、各地区和各国家的等位基因频率分布。

随着新一代测序技术能够更准确、高通量、高分辨率地对 HLA 基因进行分型,更多的 HLA 新等

位基因被发现^[19],如 *HLA-C* * 03 : 538^[20]、*HLA-C* * 04 : 438^[21]、*HLA-C* * 05 : 255^[22]、*HLA-B* * 15 : 583^[23]和 *HLA-DRB1* * 11 : 279^[23]等。参照 IMGT/HLA 数据库相关数据^[24],截至 2023 年 10 月,已经发现的 HLA 等位基因数共 37 516 个,其中 HLA I 类等位基因数为 26 341 个,HLA II 类等位基因数为 11 175 个。*HLA-B* 是 HLA I 类中等位基因最多的基因,有 9573 个;在 HLA II 类中,等位基因数最多的是 *HLA-DRB*,有 4530 个。HLA 多态性检测有助于进一步加深对自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎^[25-26]等)和感染性疾病(如艾滋病、结核病等)的易感性研究,有助于推进个体化医疗的进程。

由于 MHC 等位基因非随机性表达和连锁不平衡的特点,MHC 的地理分化和族群分布存在显著差异^[19]。高频率等位基因的连锁,为多聚体表位疫苗的设计策略提供了理论支撑。据 HLA 等位基因频率相关文献^[18]和 PGG. MHC 数据库(<https://www.pggmhc.org/pggmhc>)统计,中国人群 MHC I 类分子高频率等位基因为 *HLA-A* * 02、*HLA-A* * 11、*HLA-A* * 24、*HLA-B* * 40、*HLA-B* * 15、*HLA-C* * 03、*HLA-C* * 01, MHC II 类分子高频率等位基因为 *HLA-DRB1* * 15、*HLA-DRB1* * 09、*HLA-DQB1* * 03、*HLA-DQB1* * 06,以上基因频率均高于 10%。值得关注的是,汉族是世界上人口最多的民族,约有 13 亿人口,占中国人口的 92%,占全球人口的 18%;中国汉族人群中 *HLA-A* * 30:01 ~ *C* * 06:02 ~ *B* * 13:02 ~ *DRB1* * 07:01 ~ *DQA1* * 02:01 ~ *DQB1* * 02:01 ~ *DPA1* * 02:01 ~ *DPB1* * 17:01 基因型连锁出现的频率最高,为 2.51%,而新加坡汉族人群中 *HLA-A* * 33:03 ~ *C* * 03:02 ~ *B* * 58:01 ~ *DRB1* * 03:01 ~ *DQA1* * 05:01 ~ *DQB1* * 02:01 ~ *DPA1* * 01:03 ~ *DPB1* * 04:01 基因型连锁出现的频率最高,为 3.42%。在中国和新加坡,汉族人 HLA 优势亚型基因频率略有不同。中国人群优势 HLA I 类基因亚型以 *HLA-A* * 24:02、*HLA-A* * 02:07 和 *HLA-A* * 11:01 为主,而在世界人群中,这些 HLA 基因亚型频度低于 8%;中国人群优势 HLA II 类基因亚型主要是 *HLA-DRB1* * 09:01 等,其在中国人群中频度不足 5%。

1.3 MHC 与疾病的关联

上个世纪末,众多学者发现 MHC 的变异是各种复杂疾病的主要危险因素^[27],MHC 与特定疾病的易感性研究始终是科研领域的热点话题^[28]。

MHC 分型技术的发展推动了以单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)为遗传标志的癌症遗传关联研究,推进了序列变异与疾病风险关联评估的发展。从区域 SNP 推断 HLA 类型的方法得到广泛应用,可对各种疾病的 MHC 变异做出精细定位^[29]。

在对自身免疫性疾病的研究中发现,MHC 的改变可导致 6% 的遗传变异,同时引发系统性红斑狼疮^[30]、1 型糖尿病^[31]、强直性脊柱炎^[32]等疾病。系统性红斑狼疮和类风湿关节炎患者的血浆可溶性主要组织相容性人类白细胞抗原 G(soluble HLA-G, sHLA-G)的水平显著高于健康人群^[33],且与患者病情呈正相关,提示 sHLA-G 在病理过程中可能发挥重要作用。在对血管疾病的研究中发现,血清 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2m)能快速反映机体的免疫状态,或可成为预测急性缺血性卒中(AIS)复发的新颖生物标志物,当 AIS 患者的 β_2m 水平高于 2.31 mg/L 时,易复发该病^[34]。在白血病与 *HLA-B* * 51 的相关性研究中发现,*HLA-B* * 51 是白血病的危险因素,但该基因不能作为白血病的诊断标准^[35]。除上述疾病外,MHC 在神经系统疾病中同样扮演重要角色,这表明神经系统疾病存在自身免疫性。MHC 的多基因突变会增加精神分裂症与双相情感障碍的患病风险^[36-37],单一 MHC I 类分子 HLA-F 的高表达可以保护人类运动神经元免受肌萎缩性侧索硬化症星形细胞介导的毒性影响^[38]。另有研究强调帕金森^[39]与 HLA 区域变异有密不可分的关系,发现不同种族帕金森患者 MHC 区域共同的遗传特征在于 HLA-DR β 1 的 13 位氨基酸^[40]。根据全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)分析帕金森风险变异基因情况,至今已鉴定出 20 多个帕金森相关基因,这为该病治疗药物的开发提供了新靶点^[41-43]。HLA 基因型与肿瘤抗原在免疫系统中的呈递密切相关,因此了解 HLA 基因型对于研究癌症患者的免疫反应至关重要,但就现有的测序技术而言,HLA 突变型并非肿瘤诊断的金标准。因此,有研究者尝试 sHLA-G 的角度进行癌症生物标志物的潜力分析^[44-45]。

在 HLA 相关肽筛选鉴定及其与疾病关联性研究中,MHC 转基因小鼠模型是不可或缺的工具,当缺少人类样本或分析 MHC 分子功能时,能够有效模拟 MHC I 和 MHC II 分子功能的动物模型具有重要价值。

2 MHC 转基因小鼠的构建

2.1 MHC I 类单转基因小鼠模型的构建策略与优化

H-2 与 HLA 呈递的表位不完全相同,在进行 HLA 限制性表位研究时,普通小鼠模型不能完全呈现 HLA 对 T 细胞活化的影响和效应。鼠源基因测序结果表明,小鼠与人类基因相似度达 90%^[46],基因高同源性有利于 HLA 片段顺利整合到小鼠基因组中并保持稳定遗传。1987 年首例人 MHC 转基因小鼠模型构建成功^[47],随后,科学家们为减弱物种间的免疫反应特异性,对 MHC 转基因的改造进行了探索。为增强人源 $\alpha 3$ 和 CD8 分子结合的竞争力,研究人员一方面尝试将 HLA I 类基因序列和人 CD8 基因序列同时转入小鼠基因组中,另一方面尝试对 HLA I 类分子进行结构优化,将人源 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 结构域和鼠源 $\alpha 3$ 结构域进行嵌合,即组建为 HHM 结构,转入小鼠基因组,获得了代表性的小鼠模型 HLA-B27(HHM)转基因小鼠^[48]。按照上述策略构建的小鼠模型,H-2 仍然具备调控免疫细胞反应的能力。为了消除 H-2 I 类分子对 HLA I 类分子的竞争性抑制,使小鼠模型仅产生 HLA I 类分子限制性反应,研究人员通过 Linker(15 个氨基酸组成)将人类或小鼠的 β_2m 与 α 链的氨基末端连接,最终形成的模型构建策略是以 H-2D^{b/-}/ $\beta_2m^{-/-}$ 双敲除小鼠为受体,转入以下三种方案改造的 HLA I 类基因:HHH,人类 HLA 的 β_2m 与 α 链;HHD,人类 HLA 的前导区、 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 结构域以及小鼠 H-2D^d 的 $\alpha 3$ 、跨膜结构和胞质结构域;MHD,人类 HLA 的前导区、 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 结构域以及小鼠 β_2m^b 、跨膜结构和胞质结构域^[49-50]。依据上述 HHD 方法构建的小鼠模型,无法形成完整的 H-2 I 类分子异源二聚体,导致鼠源 H-2 功能受限,最终 HLA I 类分子能够在转基因小鼠体内主导细胞免疫反应^[51]。例如,HLA-A2(HHD)单转基因小鼠模型,其具备正常比例和数量的 CD8⁺T 细胞,表明在该 MHC 转基因小鼠中,HLA 能够正常参与 T 细胞在胸腺发育的阴性选择和阳性选择,这类人源化小鼠模型后被应用到创新性疫苗的效果评价中,如人类巨细胞病毒疫苗效果评估^[52]等。

2.2 MHC II 类单转基因小鼠模型的构建策略与优化

MHC II 类单转基因小鼠模型的构建策略也在

逐步改进。最初,科学家们直接将 MHC II 类分子的 α 链或 β 链相关基因整合到小鼠基因组中^[53],如构建的 HLA-DR1 转基因小鼠,其内源性 H-2 II 类分子的表达降低了 HLA-DR1 限制性反应的强度,而对于 H-2 I A β 敲除的 HLA-DR1 转基因小鼠而言,不论是在胸腺对 T 细胞的训练还是 HLA-DR1 限制性反应均强于 H-2 I A β 未敲除的 MHC 转基因小鼠^[54]。为提高同源 MHC II 类分子($\beta 2$ 结构域)与 CD4 分子的识别结合,使用鼠源 $\alpha 2$ 与 $\beta 2$ 结构域,或是将小鼠体内引入人源 CD4(hCD4)分子相关基因,最终优化策略为敲除鼠源 β 链相关基因,并将人类 HLA II 类基因整合到小鼠体内。该策略有利于 HLA II 类分子与鼠源 CD4 分子的结合。依据上述策略构建了 HLA-DR15 转基因小鼠^[55],即敲除 H-2 I A β ,同时嵌合 *HLA-DRB1 * 15:01* 的启动子和非编码区,通过显微注射的方式整合到受体小鼠的胚胎中。经验证,HLA-DR15 转基因小鼠模型可进行人体免疫反应模拟实验,后被应用到 HLA 表位的筛选和疫苗评价中。

2.3 MHC I 和 MHC II 双转基因小鼠模型

为利用 MHC 转基因小鼠更准确地评估候选疫苗在免疫系统中的免疫原性,构建了 MHC I 和 MHC II 双转基因小鼠模型,如 HLA-A2/DR1 小鼠模型^[56]等。运用 HHD 的构建策略嵌合 HLA 转基因片段,敲除 H-2 I 类基因和 H-2 II 类基因。最终将构建的 MHC 转基因小鼠模型应用到人体免疫反应模拟实验中,监测到 H-2 不会干扰 HLA 限制性的 CD8⁺和 CD4⁺T 细胞免疫应答。

转基因 HLA 在人群中的覆盖率会影响 MHC 人源化模型在 HLA 限制性研究中的实用性,可利用不同人群的 MHC 分型数据对模型进行改良,以期建立更大适用范围的模型。现有的 HLA-A2/DR1 小鼠模型只涵盖了约 3%~9% 的人类群体,而 *HLA-DP4* 基因座是最具多态性的 HLA 等位基因之一^[57],有广泛的免疫原性^[58],可被不同的 TCR 识别^[59],在人群中占 20%~80%,其中在欧洲人群中占 50%,在北美人群中占 80%,在南美人群中占 60%^[60]。将依据 HHD 方法构建的 HLA-A2.1 转基因小鼠模型与 HLA-DP4/hCD4 转基因 H-2 II (I A β)/mCD4 敲除小鼠模型杂交,最终获得的 HLA-A2.1^{+/+}/HLA-DP4^{+/+}/hCD4^{+/+} 小鼠模型可以模拟与 25% 的人类相似的免疫反应^[60],利用该转基因小鼠模型筛选的 HLA-A2 和 HLA-DP4 限制性表位疫苗,

对绝大多数人产生免疫保护。另外,根据中国人群 MHC 频率特征(HLA 基因频率较高的 *HLA-A2*、*HLA-A11*、*HLA-A24*、*HLA-DR09*、*HLA-DR15* 和 *HLA-DR01* 等)构建具有中国人群 MHC 优势的人源化小鼠模型,如 *HLA-A11/DR1* 双转基因小鼠模型^[61]等,在针对中国人群的疾病免疫防治方面具有明显优势。

3 MHC 转基因小鼠模型在疾病防治中的应用

3.1 MHC 转基因小鼠模型在肿瘤治疗中的应用

人体对肿瘤细胞的识别依赖于 TCR 与多肽-主要组织相容性复合物(pMHC)的相互作用,肿瘤细胞的抗原密度会影响 TCR-pMHC 的结合动力学,进而调控 T 细胞的活化。近年来,免疫治疗如火如荼地开展,MHC 转基因小鼠模型通过模拟人体对肿瘤细胞的监测与攻击测试多种免疫疗法对肿瘤的治疗效果,为抗击肿瘤带来新的曙光。

MHC 转基因小鼠模型在肿瘤治疗中的相关应用主要有:①肿瘤演进与异质化的研究:将人类肿瘤细胞移植到 MHC 转基因小鼠模型体内,可有效地表达人类肿瘤抗原,有利于研究肿瘤在人体内演进(生长、增殖、凋亡、浸润和转移等)机制,如免疫细胞源性胞外囊泡可抑制或促进肿瘤生长,继而影响机体对肿瘤的免疫应答^[62]。②肿瘤免疫治疗策略的研究:利用共价抑制剂产生的半抗原肽作为 MHC 呈递的新抗原,将靶向疗法和免疫疗法结合,能够选择性杀死耐药癌细胞^[63];利用 HLA 设计靶向疫苗^[64],如 *HLA-A2* 靶向疫苗治疗胶质母细胞瘤^[65],前列腺癌表位与 MHC 表位配体分析^[66]。MHC 转基因小鼠可用于评价肿瘤免疫治疗策略,其中 *HLA-A2* 转基因小鼠已经是研究肿瘤相关 *HLA-A2* 限制性 CTL 表位的成熟模型,如利用 *HLA-A2* 转基因小鼠评价脂质体端粒酶逆转录酶肽的免疫原性和抗肿瘤效率^[67],发现了候选表位肽 p944v 对 $\text{IFN-}\gamma^+$ CD107a^+ CD8^+ T 细胞的有效诱导。尽管肿瘤抗原肽的免疫原性较低,但 MHC 转基因小鼠的使用有力推进了创新型肿瘤疫苗的效果评价。另外,MHC 还与细胞因子^[68]、免疫检查点抑制剂等治疗策略相关,为临床癌症患者提供了新的治疗选择,如人乳头瘤病毒表位的治疗性疫苗^[69]等。③肿瘤免疫逃逸机制的研究:MHC I 类分子作为肿瘤免疫反应的关键组分,通过递呈肿瘤特异性肽段给 CD8^+ T 细胞而触发细胞免疫应答^[70]。在肿瘤的演进过程中,由 T 细胞介导的 MHC I 类阴性肿瘤细胞的

选择逐渐增强,使 MHC I 类分子呈现出不同的表达模式^[71],而肿瘤细胞通过降低免疫细胞表面 MHC I 类分子的表达水平躲避了免疫细胞的识别和攻击,通过增加免疫检查点分子(如 CTLA-4、PD-1、PD-L1 等)的表达抑制了 T 细胞的活性^[72],从而能够避开免疫系统的监视。了解肿瘤免疫逃逸的机制有利于制订更有效的肿瘤免疫治疗策略,进一步发展 MHC 肿瘤疫苗^[73]、免疫检查点抑制剂^[74-75]和 CAR-T 细胞疗法^[76]等,为肿瘤患者带来更多福音。

3.2 MHC 转基因小鼠模型在表位疫苗研发中的应用

MHC 转基因小鼠接种研发成熟的人类疫苗,如乙型肝炎 DNA 疫苗等,观察小鼠体内特异性抗体的水平,验证所建模型模拟人体免疫反应的能力。MHC 在新型表位疫苗研制中居于重要地位,尤其在研发抗病毒保护性疫苗方面,凭借 MHC 的高频率覆盖,可使多数人群获得保护性免疫。如今,在预测出覆盖全球 98% 以上人群的 MHC 基因的基础上,通过使用免疫表位数据库(immunepitope database, IEDB)等前沿的信息学算法系统成功分析出了汉坦病毒包膜糖蛋白 C 末端(hantaan virus glycoprotein C-terminal, HTNV Gc) 9 肽和 15 肽表位^[77]。这些表位具备亲和力高、保守性强和免疫原性强的特性,其中,HLA I 类亚型 *HLA-B15* 优势表位数目最多,有 24 个 9 肽表位;HLA II 类亚型 *HLA-DRB1* 优势表位数目最多,有 41 个 15 肽表位;另外,人鼠共同优势表位有 8 个。通过对 HLA 限制性表位肽进行多维度的分析和探索,这些优势表位为 HTNV Gc 特异性人群保护性表位疫苗的研发奠定了基础。

MHC 限制性表位疫苗也给新型冠状病毒的防疫带来了契机。在新型冠状病毒(SARS-CoV-2)肆虐、病毒 S 蛋白关键位点突变的情况下,不断出现新的变异毒株。常规的疫苗仅通过病毒的 S 蛋白抗原表位或 B 细胞表位诱导人体产生以体液免疫为主的免疫应答,通过中和抗体对病毒进行中和,这种保护远不能应对病毒变异的速度。已报道的以人群优势 HLA 限制性 T 细胞表位为疫苗抗原制备的 mRNA 疫苗,能够使 MHC 转基因小鼠同时产生 Th1 和 Th2 细胞免疫反应,使人体产生稳定保护性免疫,可有力应对 SARS-CoV-2 的变异。由于 mRNA 疫苗与多肽疫苗翻译的蛋白结构不同,表位呈递的形式

和效率不同,所以对疫苗在佐剂和递送系统转录骨架优化的选择上有更严苛的要求^[78-79]。运用 HLA-A2/DR1 转基因小鼠评价多表位 mRNA 候选疫苗的成效,以 C57BL/6 小鼠为对照组,结果发现:在混合抗原肽的刺激下,MHC 转基因小鼠模型能够产生极强的 CTL 细胞免疫反应和 Th 细胞免疫反应,而对对照组小鼠无法准确评价疫苗的效果^[80]。基于 MHC 转基因小鼠模型的评价,多表位 mRNA 候选疫苗的成效得到了可靠的验证,为疫苗研发和免疫治疗的进一步发展提供了宝贵的参考,详见表 1。

4 总结与展望

随着 MHC 与疾病相关性的研究进展,MHC 转基因小鼠模型已成为生物医学研究的关键模型,在人类疫苗的评价、候选表位疫苗的筛选、肿瘤治疗等方面具有重要的应用前景。由于不同疾病所受 HLA 限制性可能不同,在设计 MHC 转基因小鼠时,需要根据研究目的选择合适的 HLA 基因。目前,主

要以 MHC 单转基因小鼠模型杂交的方式获得 MHC 双转基因小鼠模型,未来希望对 MHC 转基因的设计更加灵活,优化出可将多种 MHC 基因同时转入小鼠体内的构建策略,使 HLA 基因在小鼠体内更高效地表达,提高模型的可靠性和适用性。另外,在繁育 MHC 转基因小鼠模型的过程可能伴随 HLA 基因丢失,考虑与外源基因整合方法有关。未来期待有更先进的转基因技术和基因编辑技术确保外源基因的精准整合,维持外源基因的稳定表达和正常功能。

综上所述,MHC 转基因动物模型的发展已经开始助力人类疾病防治基础和应用研究,随着 MHC 转基因动物模型模拟人体免疫应答状态的程度不断提高和模拟 MHC 在宿主免疫识别、防御和调节过程中的功能越来越精准,人们对免疫系统的理解将更进一步加深,MHC 影响宿主免疫防御力的精细机制会不断得到深入解析,疫苗、药物及免疫疗法的研发和应用将得到更加强有力的技术支撑。

表 1 MHC 转基因小鼠模型的应用

Table 1 Application of MHC transgenic mouse models

MHC 转基因小鼠模型 MHC transgenic mouse model	应用 Application	备注 Note
HLA-A11/DR1 ^[55]	筛选鉴定获得埃博拉病毒核蛋白 HLA-A11 限制性 CTL 表位肽 Ebola virus nucleoprotein HLA-A11 restriction CTL epitope peptide was identified by screening	HHD/H-2D ^{b-}
HLA-A11/DR1 ^[70]	T 细胞对瓜氨酸化静脉蛋白和烯醇化酶的识别应用于抗肿瘤免疫 T cell recognition of citrullinated venous proteins and enolases for anti-tumor immunity	HHD/H-2D ^{b-}
HLA-A2.1/DP4 ^[80]	验证新型冠状病毒多表位 mRNA 疫苗 Validation of novel coronavirus multi-epitope mRNA vaccines	HHD/H-2D ^{b-}
HLA-A2/DR1 ^[81]	HLA-A2 介导的 HPV16 表位的治疗性疫苗接种 HLA-A2-mediated therapeutic vaccination with HPV16 epitopes	HHD/H-2D ^{b-}
HLA-DP4 ^[82]	验证肽精氨酸脱亚胺酶 2 介导的核磷蛋白瓜氨酸化是肿瘤免疫治疗的有效靶点 Validation of peptide arginine deiminase 2-mediated nucleophosphoprotein citrullination as an effective target for tumor immunotherapy	H-2D ^{b-} /mβ ₂ m ⁻
HLA-A2.1 ^[83]	验证 HLA I 类限制性表位是 1 型糖尿病自身免疫反应的靶点 Validation of HLA class I restricted epitopes as targets for the autoimmune response in type 1 diabetes	HHD/H-2D ^{b-}
HLA-B39 ^[84]	改良 HLA 转基因小鼠模型用于 1 型糖尿病的治疗 A modified HLA transgenic mouse model for the treatment of type 1 diabetes	HHD/mMHC I ^{-/-}
HLA-DQ8 ^[85]	HLA-DQ8 小鼠模型麦胶蛋白特异性肠病机制研究 Mechanism of gliadin-specific intestinal disease in HLA-DQ8 mouse model	mMHC II ^{-/-}
HLA-DR15 ^[86]	验证工程化髓鞘碱性蛋白特异性人调节性 T 细胞可改善磷脂寡糖细胞糖蛋白诱导的脑脊髓炎效应 T 细胞抑制 Validation of engineered myelin basic protein-specific human regulatory T cells to improve myelin oligosaccharide cell glycoprotein-induced inhibitory T cell suppression of cerebral myelitis effector T cells	mMHC II ^{-/-}
HLA-DR2 ^[87]	验证 TNFR2 限制性星形胶质细胞的功能 To verify the function of TNFR2-restricted astrocytes	mMHC II ^{-/-}

参考文献:

- [1] KO H J, KIM Y J. Antigen delivery systems: past, present, and future [J]. *Biomol Ther*, 2023, 31(4): 370-387.
- [2] MEDHASI S, CHANTRATITA N. Human leukocyte antigen (HLA) system: genetics and association with bacterial and viral infections [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 9710376.
- [3] BASU A, ALBERT G K, AWSHAH S, et al. Identification of immunogenic MHC class II human HER3 peptides that mediate anti-HER3 CD4⁺ Th1 responses and potential use as a cancer vaccine [J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(1): 108-125.
- [4] 李浩, 张琪. 动脉粥样硬化小鼠模型应用进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(6): 787-794.
LI H, ZHANG Q. Progress in the application of arteriosclerosis mouse models [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(6): 787-794.
- [5] SNELL G D, RUSSELL E, FEKETE E, et al. Resistance of various inbred strains of mice to tumor homoiotransplants, and its relation to the H-2 allele which each carries [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1953, 14(3): 485-491.
- [6] CLAEYS A, MERSEBURGER P, STAUT J, et al. Benchmark of tools for in silico prediction of MHC class I and class II genotypes from NGS data [J]. *BMC Genomics*, 2023, 24(1): 247.
- [7] KANG J B, SHEN A Z, GURAJALA S, et al. Mapping the dynamic genetic regulatory architecture of HLA genes at single-cell resolution [J]. *Nat Genet*, 2023, 55(12): 2255-2268.
- [8] HURLEY C K. Naming HLA diversity: a review of HLA nomenclature [J]. *Hum Immunol*, 2021, 82(7): 457-465.
- [9] CH'NG A C W, LAM P, ALASSIRI M, et al. Application of phage display for T-cell receptor discovery [J]. *Biotechnol Adv*, 2022, 54: 107870.
- [10] DUKE-COHAN J S, AKITSU A, MALLIS R J, et al. Pre-T cell receptor self-MHC sampling restricts thymocyte dedifferentiation [J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 565-574.
- [11] XIA H, MCMICHAEL J, BECKER-HAPAK M, et al. Computational prediction of MHC anchor locations guides neoantigen identification and prioritization [J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(82): eabg2200.
- [12] ZHAI Y, CHEN L, ZHAO Q, et al. Cysteine carboxyethylation generates neoantigens to induce HLA-restricted autoimmunity [J]. *Science*, 2023, 379(6637): eabg2482.
- [13] MARZELLA D F, CROCIONI G, PARIZI F M, et al. The PANDORA software for anchor-restrained peptide: MHC modeling [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2673: 251-271.
- [14] MARZELLA D F, PARIZI F M, VAN TILBORG D, et al. PANDORA: a fast, anchor-restrained modelling protocol for peptide: MHC complexes [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 878762.
- [15] KWOK A J, MENTZER A, KNIGHT J C. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities [J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(3): 137-153.
- [16] KUIPER J J, PRINZ J C, STRATIKOS E, et al. EULAR study group on 'MHC-I-opathy': identifying disease-overarching mechanisms across disciplines and borders [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(7): 887-896.
- [17] MILLION K M, LIVELY C M. Trans-specific polymorphism and the convergent evolution of supertypes in major histocompatibility complex class II genes in darters (*Etheostoma*) [J]. *Ecol Evol*, 2022, 12(1): e8485.
- [18] ZHAO X, MA S, WANG B, et al. PGG. MHC: toward understanding the diversity of major histocompatibility complexes in human populations [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1102-D1108.
- [19] TRAN J N, SHERWOOD K R, MOSTAFA A, et al. Novel alleles in the era of next-generation sequencing-based HLA typing calls for standardization and policy [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1282834.
- [20] ZHAO S, CHEN N, HE Y, et al. The novel HLA-C allele, C * 03: 538 was identified by next-generation sequencing [J]. *HLA*, 2022, 100(4): 378-379.
- [21] JACOB V, FARCE F, KAVERI R, et al. Characterization of the novel HLA-C * 04: 438 allele by next generation sequencing [J]. *HLA*, 2022, 99(1): 53-54.
- [22] GATOULLAT G, TABARY T, TONYE-LIBYH M, et al. Characterization of the novel HLA-C * 05: 255 allele by next-generation sequencing [J]. *HLA*, 2022, 99(1): 55-56.
- [23] LOGINOVA M, MAKHOVA O, KUTYAVINA S, et al. Two new HLA alleles, HLA-B * 15: 583 and DRB1 * 11: 279, detected in individuals from the Irkutsk Region [J]. *HLA*, 2021, 97(5): 458-459.
- [24] BARKER D J, MACCARI G, GEORGIU X, et al. The IPD-IMGT/HLA database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1053-D1060.
- [25] RAVINDRANATH M H, RAVINDRANATH N M, AMATOMENKER C J, et al. Antibodies for β 2-microglobulin and the heavy chains of HLA-E, HLA-F, and HLA-G reflect the HLA-variants on activated immune cells and phases of disease progression in rheumatoid arthritis patients under treatment [J]. *Antibodies*, 2023, 12(2): 26.
- [26] 李日许, 叶晓彤, 陈健利, 等. 风湿性关节炎胶原诱导型与佐剂诱导型大鼠模型的建立与对比分析 [J]. *实验动物科学*, 2023, 40(2): 49-60.
LI R X, YE X T, CHEN J Z, et al. Establishment and comparative analysis of collagen-induced arthritis (CIA) and adjuvant-induced arthritis (AA) rat models of rheumatoid arthritis [J]. *Lab Anim Sci*, 2023, 40(2): 49-60.
- [27] SINGH J, RONSARD L, PANDEY M, et al. Molecular and genetic characterization of natural variants of HIV-1 nef gene from North India and its functional implication in down-regulation of MHC-I and CD-4 [J]. *Curr HIV Res*, 2021, 19(2): 172-187.

- [28] NAITO T, OKADA Y. HLA imputation and its application to genetic and molecular fine-mapping of the MHC region in autoimmune diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(1): 15–28.
- [29] RICAÑO-PONCE I, PEETERS T, MATZARAKI V, et al. Impact of human genetic variation on C-reactive protein concentrations and acute appendicitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 862742.
- [30] HA E, BAE S C, KIM K. Recent advances in understanding the genetic basis of systemic lupus erythematosus [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(1): 29–46.
- [31] POSTIGO-FERNANDEZ J, FIRDESSA-FITE R, CREUSOT R J. Preclinical evaluation of a precision medicine approach to DNA vaccination in type 1 diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(15): e2110987119.
- [32] XIONG Y, CAI M, XU Y, et al. Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 996103.
- [33] REZAEIYAZDI Z, REZAEIAN A, KHODASHAHI M. Serum level of soluble human leukocyte antigen G in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2023, 19(1): 64–71.
- [34] HU F Y, WU W, LIU Q, et al. β 2-microglobulin is a novel and reliable biomarker for predicting ischemic stroke recurrence: a prospective cohort study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 916769.
- [35] TAKENO M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021 [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2022, 34(1): 4–9.
- [36] 王凤娟, 于小亚, 丁瑜, 等. 精神分裂症动物模型的研究进展 [J]. *实验动物科学*, 2021, 38(5): 70–74.
WANG F J, YU X Y, DING Y, et al. Research progression of animal model in schizophrenia [J]. *Lab Anim Sci*, 2021, 38(5): 70–74.
- [37] RICHARDS A L, CARDNO A, HAROLD G, et al. Genetic liabilities differentiating bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder, and phenotypic heterogeneity in bipolar disorder [J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(10): 1032–1039.
- [38] ALLARDYCE J, LEONENKO G, HAMSHERE M, et al. Association between schizophrenia-related polygenic liability and the occurrence and level of mood-incongruent psychotic symptoms in bipolar disorder [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(1): 28–35.
- [39] 吕海燕, 侯广玉, 朱梅. MPTP 致帕金森病动物模型的研究进展 [J]. *实验动物科学*, 2022, 39(4): 64–68.
LYU H Y, HOU G Y, ZHU M. Advances in animal models of MPTP induced Parkinson's disease [J]. *Lab Anim Sci*, 2022, 39(4): 64–68.
- [40] NAITO T, SATAKE W, OGAWA K, et al. Trans-ethnic fine-mapping of the major histocompatibility complex region linked to Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(8): 1805–1814.
- [41] FERNÁNDEZ-SANTIAGO R, SHARMA M. What have we learned from genome-wide association studies (GWAS) in Parkinson's disease? [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 79: 101648.
- [42] HAMZA T H, ZABETIAN C P, TENESA A, et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 781–785.
- [43] KUNG P J, ELSAYED I, REYES-PÉREZ P, et al. Immunogenetic determinants of Parkinson's disease etiology [J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(s1): S13–S27.
- [44] KHAN A, SHIN J Y, SO M K, et al. Characterization of HLA-A*33:03 epitopes via immunoprecipitation and LC-MS/MS [J]. *Proteomics*, 2022, 22(1/2): e2100171.
- [45] TANUWIDJAYA E, SCHITTENHELM R B, FARIDI P. Soluble HLA peptidome: a new resource for cancer biomarkers [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1069635.
- [46] 李雪婵, 韩乐, 王雪文, 等. 啮齿类动物衰老模型研究新进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(12): 1605–1609.
LI X C, HAN L, WANG X W, et al. Research progress in aging rodent models [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(12): 1605–1609.
- [47] KRIMPENFORT P, RUDEENKO G, HOCHSTENBACH F, et al. Crosses of two independently derived transgenic mice demonstrate functional complementation of the genes encoding heavy (HLA-B27) and light (β 2-microglobulin) chains of HLA class I antigens [J]. *EMBO J*, 1987, 6(6): 1673–1676.
- [48] KALINKE U, ARNOLD B, HÄMMERLING G J. Strong xenogeneic HLA response in transgenic mice after introducing an alpha 3 domain into HLA B27 [J]. *Nature*, 1990, 348(6302): 642–644.
- [49] JIN D, LOH K L, SHAMEKHI T, et al. Engineering cell lines for specific human leukocyte antigen presentation [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2691: 351–369.
- [50] PASCOLO S, BERVAS N, URE J M, et al. HLA-A2.1-restricted education and cytolytic activity of CD8⁺ T lymphocytes from beta2 microglobulin (beta2m) HLA-A2.1 monochain transgenic H-2Db beta2m double knockout mice [J]. *J Exp Med*, 1997, 185(12): 2043–2051.
- [51] BIX M, RAULET D. Functionally conformed free class I heavy chains exist on the surface of beta 2 microglobulin negative cells [J]. *J Exp Med*, 1992, 176(3): 829–834.
- [52] CHIUPPESI F, NGUYEN J, PARK S, et al. Multiantigenic modified vaccinia virus Ankara vaccine vectors to elicit potent humoral and cellular immune responses against human cytomegalovirus in mice [J]. *J Virol*, 2018, 92(19): e01012–e01018.
- [53] FUGGER L, MICHIE S A, RULIFSON I, et al. Expression of HLA-DR4 and human CD4 transgenes in mice determines the variable region beta-chain T-cell repertoire and mediates an HLA-DR-restricted immune response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,

- 1994, 91(13): 6151-6155.
- [54] PAJOT A, PANCRÉ V, FAZILLEAU N, et al. Comparison of HLA-DR1-restricted T cell response induced in HLA-DR1 transgenic mice deficient for murine MHC class II and HLA-DR1 transgenic mice expressing endogenous murine MHC class II molecules [J]. *Int Immunol*, 2004, 16(9): 1275-1282.
- [55] 李丹. 人 MHC 双转基因小鼠模型制备及埃博拉病毒核蛋白 MHC 限制性表位研究 [D]. 北京: 军事科学院, 2018.
LI D. The Establishment of Humanized MHC Transgenic Mice and Research on the MHC-restricted epitopes in the EBOV-NP protein [D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2018.
- [56] BALLHAUSEN A, PRZYBILLA M J, JENDRUSCH M, et al. The shared frameshift mutation landscape of microsatellite-unstable cancers suggests immunoediting during tumor evolution [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4740.
- [57] CASTELLI F A, BUHOT C, SANSON A, et al. HLA-DP4, the most frequent HLA II molecule, defines a new supertype of peptide-binding specificity [J]. *J Immunol*, 2002, 169(12): 6928-6934.
- [58] CIACCHI L, VAN DE GARDE M D B, LADELL K, et al. CD4⁺ T cell-mediated recognition of a conserved cholesterol-dependent cytolysin epitope generates broad antibacterial immunity [J]. *Immunity*, 2023, 56(5): 1082-1097.
- [59] LI F, ZHU M M, NIU B W, et al. Generation and expression analysis of BAC humanized mice carrying HLA-DP401 haplotype [J]. *Animal Model Exp Med*, 2021, 4(2): 116-128.
- [60] RU Z, XIAO W, PAJOT A, et al. Development of a humanized HLA-A2.1/DP4 transgenic mouse model and the use of this model to map HLA-DP4-restricted epitopes of HBV envelope protein [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32247.
- [61] 曾扬. 人 MHC 转基因小鼠模型建立及其应用基础研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016.
ZENG Y. The establishment and identification of humanized MHC transgenic mice and basic application research [D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2016.
- [62] SHAO X, HUA S, FENG T, et al. Hypoxia-regulated tumor-derived exosomes and tumor progression: a focus on immune evasion [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11789.
- [63] HATTORI T, MASO L, ARAKI K Y, et al. Creating MHC-restricted neoantigens with covalent inhibitors that can be targeted by immune therapy [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(1): 132-145.
- [64] WU X, LI T, JIANG R, et al. Targeting MHC-I molecules for cancer: function, mechanism, and therapeutic prospects [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 194.
- [65] WEN P Y, REARDON D A, ARMSTRONG T S, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine ICT-107 in newly diagnosed patients with glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(19): 5799-5807.
- [66] FOOS G, BLAZESKA N, NIELSEN M, et al. A meta-analysis of epitopes in prostate-specific antigens identifies opportunities and knowledge gaps [J]. *Hum Immunol*, 2023, 84(11): 578-589.
- [67] HORIUCHI Y, TAKAGI A, UCHIDA T, et al. Targeting cryptic epitope with modified antigen coupled to the surface of liposomes induces strong antitumor CD8 T-cell immune responses *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(6): 2827-2836.
- [68] LEBRETON F, HANNA R, WASSMER C H, et al. Mechanisms of immunomodulation and cytoprotection conferred to pancreatic islet by human amniotic epithelial cells [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(1): 346-359.
- [69] CHEN C W, SAUBI N, JOSEPH-MUNNÉ J. Chimeric human papillomavirus-16 virus-like particles presenting HIV-1 P18110 peptide: expression, purification, bio-physical properties and immunogenicity in BALB/c mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8060.
- [70] BRENTVILLE V A, SYMONDS P, COOK K W, et al. T cell repertoire to citrullinated self-peptides in healthy humans is not confined to the HLA-DR SE alleles; targeting of citrullinated self-peptides presented by HLA-DP4 for tumour therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(5): e1576490.
- [71] GARRIDO F. MHC/HLA class I loss in cancer cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1151: 15-78.
- [72] KAUR K, CHEN P C, KO M W, et al. The role of checkpoint inhibitors in autoimmune diseases: similarities and differences compared with cancer [J]. *Crit Rev Immunol*, 2022, 42(3): 23-36.
- [73] RAVINDRANATH M H, RAVINDRANATH N M, SELVAN S R, et al. Four faces of cell-surface HLA class-I; their antigenic and immunogenic divergence generating novel targets for vaccines [J]. *Vaccines*, 2022, 10(2): 339.
- [74] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2022, 185(3): 576.
- [75] 张静, 张赞, 赵磊, 等. CD40 免疫检查点人源化小鼠的制备及在抗体药物研究中的应用 [J]. *实验动物科学*, 2021, 38(3): 10-16, 28.
ZHANG J, ZHANG Z, ZHAO L, et al. Establishment of CD40 immune checkpoint humanized mice and their application in antibody drug research [J]. *Lab Anim Sci*, 2021, 38(3): 10-16, 28.
- [76] ARJOMANDNEJAD M, KOPEC A L, KEELER A M. CAR-T regulatory (CAR-treg) cells: engineering and applications [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(2): 287.
- [77] 谢明阳, 孙报增, 马思婕, 等. 汉滩病毒 Gc 的细胞免疫反应性评估和验证 [J]. *陆军军医大学学报*, 2023, 45(19): 2007-2017.
XIE M Y, SUN B Z, MA S J, et al. Evaluation and validation on cellular immunoreactivity of Hantaan virus Gc [J]. *J Army Med Univ*, 2023, 45(19): 2007-2017.
- [78] KALITA P, TRIPATHI T. Methodological advances in the design of peptide-based vaccines [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(5): 1367-1380.

- [79] POGOSTIN B H, YU M H, AZARES A R, et al. Multidomain peptide hydrogel adjuvants elicit strong bias towards humoral immunity [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(21): 6217–6229.
- [80] 薛卫. 新型冠状病毒人 MHC 限制性多表位 mRNA 疫苗基础研究 [D]. 云南: 昆明理工大学, 2023.
XUE W. Basic research on HLA-restricted multi-epitope mRNA vaccines for SARS-CoV-2 [D]. Yunnan: Kunming University of Science and Technology, 2023.
- [81] KRUSE S, BÜCHLER M, UHL P, et al. Therapeutic vaccination using minimal HPV16 epitopes in a novel MHC-humanized murine HPV tumor model [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(1): e1524694.
- [82] CHOUDHURY R H, SYMONDS P, PASTON S J, et al. PAD-2-mediated citrullination of nucleophosmin provides an effective target for tumor immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003526.
- [83] CALVIÑO-SAMPEDRO C, GOMEZ-TOURINO I, CORDERO O J, et al. Naturally presented HLA class I-restricted epitopes from the neurotrophic factor S100- β are targets of the autoimmune response in type 1 diabetes [J]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 6390–6401.
- [84] RACINE J J, STEWART I, RATIU J, et al. Improved murine MHC-deficient HLA transgenic NOD mouse models for type 1 diabetes therapy development [J]. *Diabetes*, 2018, 67(5): 923–935.
- [85] MAURANO F, OGITA T, LUONGO D, et al. Innate immunity is a late event in the onset of gliadin-specific enteropathy in the HLA-DQ8 mice [J]. *Immunobiology*, 2020, 225(3): 151903.
- [86] KIM Y C, ZHANG A H, YOON J, et al. Engineered MBP-specific human Tregs ameliorate MOG-induced EAE through IL-2-triggered inhibition of effector T cells [J]. *J Autoimmun*, 2018, 92: 77–86.
- [87] RAPHAEL I, GOMEZ-RIVERA F, RAPHAEL R A, et al. TNFR2 limits proinflammatory astrocyte functions during EAE induced by pathogenic DR2b-restricted T cells [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24): e132527.

[收稿日期]2023-12-29

(上接第 86 页)

- [12] 肖隆斌, 吴文辉, 刘其龙. 17-二甲基胺乙基-17-去甲氧基格尔德霉素对人胃癌裸鼠移植瘤血管内皮生长因子表达的抑制作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(8): 1489–1493.
XIAO L B, WU W H, LIU Q L. Inhibition of 17-DMAG on VEGF expression in transplanted human gastric cancer in nude mice [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2010, 26(8): 1489–1493.
- [13] CHIEN C C, KEMPSON I M, WANG C L, et al. Complete microscale profiling of tumor microangiogenesis: a microradiological methodology reveals fundamental aspects of tumor angiogenesis and yields an array of quantitative parameters for its characterization [J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(3): 396–401.
- [14] 廖坚松, 陈焕忠, 茹晃耀, 等. 17-DMAG 对人结直肠癌裸鼠移植瘤微血管形成的抑制作用 [J]. *新医学*, 2014, 45(6): 364–367.
LIAO J S, CHEN H Z, RU H Y, et al. Inhibition of 17-DMAG on microvessel formation in nude mice with transplanted human colorectal cancer [J]. *N Med*, 2014, 45(6): 364–367.
- [15] 汤颖, 叶增纯, 李灿明, 等. VEGF 对小鼠足细胞黏附性的影响及 PI3K/Akt 信号通路在其中的作用 [J]. *新医学*, 2013, 44(10): 671–675.
TANG Y, YE Z C, LI C M, et al. Role of VEGF and associated PI3K/Akt signaling pathway on the adhesion of mouse podocyte [J]. *N Med*, 2013, 44(10): 671–675.
- [16] KIM L S, KIM J H. Heat shock protein as molecular targets for breast cancer therapeutics [J]. *J Breast Cancer*, 2011, 14(3): 167–174.
- [17] FRANCO M C, YE Y, REFAKIS C A, et al. Nitration of Hsp90 induces cell death [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(12): E1102–E1111.

[收稿日期]2023-12-08