

综 述

表位疫苗研究进展*

方 钟 罗文新** 夏宁邵

(厦门大学生命科学院国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心 厦门 361005)

摘要 表位疫苗是用抗原表位制备的疫苗,是近年来新兴的一种疫苗研制技术,也是今后最具开发前景的疫苗技术之一,在肿瘤、病毒等疾病的防治中有着自身独特的优势。详细阐述了 T 表位和 B 表位的筛选和鉴定方法、表位疫苗的载体研究及表位疫苗在肿瘤、病毒和微生物感染中的应用等,对表位疫苗的最新研究进展进行了综述。

关键词 表位 T 表位 B 表位 表位疫苗

中图分类号 Q819

一种有效的疫苗必须在消除其病原体致病性的同时,能够保持其病原体的免疫源性。在疫苗研制的早期人们直接灭活或者降低病原体的活性、毒性来产生疫苗,然而这样的疫苗并不能完全保证其安全性,且有些病毒无法体外培养,或者培养产量有限,无法制备灭活和减毒疫苗。研究者们通过基因工程手段将病毒表面具有免疫源性的蛋白分子大量表达,研制出了基因工程亚单位疫苗,这样的疫苗安全而且有效。但是,不少病毒衣壳蛋白变异快,或者抗原蛋白体外表达困难,不能有效的制备亚单位疫苗。近期世界范围内禽流感快速爆发,也对传统疫苗技术提出了挑战。所以,在面对 HIV、HCV、肺炎以及肿瘤等传统疫苗技术无法触及的疾病时,迫切需要一种更高效的疫苗技术。表位疫苗因其独特的优势有望成为解决这些问题的有效手段。

1 表位疫苗

当某个外源物质进入体内的时候,通常会被机体的免疫系统识别,并产生相应的免疫反应。传统疫苗正是将病原生物或者其某个蛋白作为外源物质来激活

机体的免疫反应,但是免疫应答反应并不是针对整个外源物质,而仅仅只是外源物质的一小段区域,如蛋白的十几个氨基酸序列或者糖分子的某个侧链,这就是表位(epitope),又称抗原决定簇(antigenic determinant)。表位通常可以根据引起体液免疫或细胞免疫的不同,而分为 B 表位和 T 表位。表位是抗原引起免疫应答的关键部分,表位疫苗正是基于这一理论基础提出来的。

表位疫苗(epitope vaccine)是用抗原表位制备的疫苗。根据表位的不同,表位疫苗分为 B 表位疫苗、T 表位疫苗和兼具两种表位的多表位疫苗。根据形式的不同,表位疫苗可分为合成肽疫苗(synthetic peptide vaccine)、重组表位疫苗(recombinant epitope based vaccine)及表位核酸疫苗(epitope DNA vaccine, minigenes/epigenes)。

2 表位的筛选和鉴定

表位疫苗研制过程中,最首要最重要的任务是表位的筛选和鉴定。表位是一个免疫学概念,因此表位的鉴定可以利用与其相关的免疫反应来实现,T 表位利用细胞免疫应答鉴定,B 表位利用表位与抗体的特异反应鉴定。

2.1 T 表位的筛选和鉴定

T 表位可以直接从展示了 T 表位的 MHC/HLA 分子上分离,但该方法费时费力,成本高。利用 T 细胞应

收稿日期:2007-08-20 修回日期:2007-10-10

* 国家禽流感防治专项(2004BA519A73),福建省科技重点项目(2005Y020),福建省科技重大专项(2004YZ01-1),国家自然科学基金资助项目(30640017)

** 通讯作者,电子邮箱:wxluo@xmu.edu.cn

答是目前确定 T 表位最常用的方法。当记忆 T 细胞在受到抗原 T 表位刺激后,就会产生一系列的免疫效应。通过检测这些反应,如细胞增殖^[1]、胞毒效应^[2]或细胞因子(如干扰素)的分泌^[3],就可以筛选 T 表位。

此外,肽库技术可以提供大量不同的抗原区段,成为筛选 T 表位的一个有力工具。肽库有化学合成肽库及噬菌体肽库两类^[4,5]。根据肽序列来源不同又可以分为天然肽库(natural peptide libraries, NPLs)和随机肽库(random peptide libraries, RPLs)。RPLs是随机合成肽,序列由随机的氨基酸构成。它不但能模拟多肽表位,也能通过类似的三维结构来模拟糖分子表位。Pashov等^[6]发现以 RYRY 或 YPYRY 氨基酸残基为核心的肽能够很好的模拟 HIV gp120 上的糖分子,模拟肽免疫生成的抗体在细胞免疫共沉淀试验中,显示了与 gp120 的结合活性;且 HIV 感染者体内针对 gp120 多糖的抗体能够与模拟肽产生交叉反应。NPLs 通常是由蛋白肽链随机打断成的无数短肽分子构成。这些短肽覆盖了整个抗原的氨基酸序列,且相邻短肽之间部分重叠,避免了在打断肽链过程中,可能出现的表位丢失^[11]。因为多肽 T 表位多为线性表位,所以筛选 NPLs 即可得到相应序列^[7]。

将总 RNA 反转录得到的 cDNA 克隆到融合了 MHC-II 不变区(invariant chain, Ii)的 pTSX 载体上,构建成 cDNA 文库。文库转化能表达 Ii 的 239 MA 细胞,用 CD4⁺ T 细胞筛选此 239 MA 细胞,可以鉴定 T 表位^[8]。但这种研究方法也存在自身的缺陷。特异亚型的 Ii 分子与 CD4⁺ T 细胞的反应强弱,直接影响实验的结果;且不能鉴别没有突变和可以交叉反应的表位。

2.2 B 表位的筛选和鉴定

B 表位是特异与抗体分子结合分子,利用抗原抗体反应是鉴定 B 表位的最基本手段。同样肽库技术也被广泛的应用于 B 表位的筛选,尤其是噬菌体展示肽库。

通过 NPLs 筛选到的 B 表位与抗原分子上某段氨基酸序列完全一致。因此,在已知蛋白抗原序列,无法确定表位的情况下,可以应用 NPLs 筛选鉴定抗原表位分布。Cha 等^[9]构建了肿瘤细胞 NPLs,通过患者血清中的抗体,筛选得到了肿瘤相关抗原表位。筛选自 NPLs 的表位引起的免疫应答更加接近于蛋白抗原激起的反应^[10]。

然而,通过 NPLs 筛选到的 B 表位大多是线性表位,而能有效的引起中和效应的 B 表位常常是构象表

位,由抗原上不连续的氨基酸残基通过空间折叠形成^[11]。近年来 RPLs 技术已经被成功的用于筛选各种病原体、过敏源、肿瘤等蛋白抗原表位的模拟表位(mimotope)^[12],即在空间构象上模拟抗原表位的三维结构。其中不少工作都很出色,如 Yang 等^[13]利用支原体兔多抗血清,筛选了随机七肽库和带半胱氨酸的环七肽库。筛选到的随机肽在 P97 等支原体表面抗原中能找到类似或者相同的序列,表明在支原体抗原上,这些肽段区域扮演了表位的角色。

反之,对模拟表位的氨基酸残基序列分析,则可以帮助了解抗原物质的表位分布及空间结构特性^[14]。

3 表位疫苗的载体

由于缺乏天然蛋白的三维结构,表位疫苗分子小,免疫原性差,半衰期短,使机体无法产生免疫反应,还可能引起免疫耐受。因此提高与抗体的亲和力、增加免疫原性与稳定性是近年来表位疫苗的研究热点。目前用于解决这一问题的途径主要有:氨基酸修饰、多表位串连展示到某个载体上。而应用表位展示载体这一方法,在国内外已经取得了不少令人欣喜的研究成果。

应用噬菌体 RPLs 得到的表位,可以直接展示在噬菌体上作为候选疫苗,简单、成本低而有效。p 展示表位拷贝数多,能在体内产生更加强烈的针对表位的免疫反应。但噬菌体自身不具备很好的 Th 表位,这成为噬菌体直接作为疫苗的缺陷。因此,不少噬菌体展示肽的研究,都同时展示了 Th 表位^[15]。

选择包含无关 Th 表位的蛋白分子作为载体,可以避免慢性感染者普遍存在的 HLA-II 类限制性耐受,诱导 Th1 类细胞因子占据优势地位。BSA, GST, 匙孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin, KLH)和破伤风类毒素(tetanus toxoid, TT)均可成为载体蛋白^[16,17]。通过化学偶联或融合表达的方法将表位与蛋白载体连在一起,免疫小鼠可诱导特异针对肽的免疫反应出现^[12,18]。此外,表位肽的有效性不仅取决于自身,还与不同的载体蛋白相关,良好的载体有利于加强表位的免疫原性^[19]。

在表位肽末端共价连接脂质集团形成稳定的脂肽分子。脂能帮助与其共价连接的肽分子被抗原递呈细胞(APC)识别,并防止表位在胞内被水解,从而稳定的呈递到 MHC/HLA 分子上。不少脂肽疫苗研究已经进入临床试验。如 1995 年进入临床阶段的 HBV 脂肽疫

苗^[20]。此外,法国 ANRS研究所研制的 H M 脂肽疫苗,也在健康志愿者和 H M 感染者的免疫实验中验证了有效性^[21]。

类病毒颗粒 (virus-like particles, VLPs) 作为免疫原,与病毒颗粒一样,即使没有佐剂也能激起高效的免疫反应,因此,VLP 也被用来作为表位肽的载体。本实验室曾以 HBc VLP 作为载体展示了 HEV 中和表位^[22]。另一研究利用原核表达组装的 HBc VLP 载体,展示疟原虫 CS 蛋白表位,已经进入动物试验和一期临床试验,有效性、安全性都得到了验证^[23]。利用 R M 病毒颗粒作为载体的研究也进入了临床阶段^[24]。因此,VLP 作为表位展示载体成为了最近研究的热点。人乳头瘤病毒 HPV 衣壳蛋白 L1、L2 在体外也能组装 VLP,且能够展示较大的肽^[25]。Smith 等^[26]利用烟草花叶病毒 (tobacco mosaic virus, TMV) 建立了另外一个展示长肽的方法。

以 VLP 展示表位最大的优点在于免疫原性高,低剂量能激起强烈的免疫反应。不仅对啮齿类而且对灵掌类,有利于打破肿瘤和病毒慢性感染所产生的免疫耐受,这将使 VLP 展示表位疫苗具备直接用于治疗的特性^[27]。此外,不少以 HPV 或 HBV VLP 作为载体的候选疫苗,可同时引起针对外源肽和载体的免疫反应,具有双重免疫效果。

4 表位疫苗的应用

传统疫苗技术在针对肿瘤和不少病毒引起的疾病时作用不大。新兴的表位疫苗技术在过去的十几年中已经得到了很大发展,利用抗原表位和模拟表位引起针对病原的免疫应答研究,也已经在肿瘤、H M 及疟疾等疾病中得到了初步应用。

4.1 病毒性疾病

引起未成年人细支气管炎和肺炎的呼吸道融合病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 是一种世界范围内传播的病毒。基于噬菌体展示技术,得到了该病毒的模拟肽 S1 (WHYISKPQ),研究者进一步对 S1 进行了点突变,其中四种突变显示出了明显高于 S1 的抗体亲和力,混合不同的肽形成 MAPs (multiple antigen peptides) 免疫小鼠,产生了高滴度的中和抗体,攻毒实验也显示了肽对小鼠良好的保护效果^[28]。

Influenza virus, H M、HCV 等病毒变异快,体外培养难,至今没有研制出有效的疫苗。HCV 能引起慢性肝炎、肝硬化、肝癌等,严重威胁着人类健康,病毒超变区

(hypervariable region, HVR) 1 是主要的中和位点,也是发生高变异的区域,且难分离纯化。找到能够激起广谱中和效应的 HVR1 表位,是 HCV 疫苗研究的基础。研究人员采用大容量的 HVR1 NPLs,经 HCV 感染者血清筛选,得到了 8 个不同的肽段,再与 30 份血清反应鉴定广谱性,得到肽 p13 显示出最广的反应活性,而且肽 p13 和 p23 亲和力最高。序列分析发现,这两个克隆分别与 HVR1 的 C 端和 N 端具有很高的同源性^[29]。同样 HCV HVR1 保守表位做为候选疫苗的研究,显示了肽免疫抗血清的病毒捕获能力和在细胞模型中的中和效果^[30]。另一和 A M 有关的研究,也得到了保守 T 表位^[31]。这些试验结果让人们意识到,即使是变异非常快的病毒也有保守或者是极少变异的位点,这有望成为有效、广谱疫苗研究的突破点。

H M 表面抗原蛋白变异快,在感染细胞过程中首先与受体分子结合的 gp120 是一种糖蛋白,糖分子与整个结合过程密切相关。模拟 H M 糖蛋白得到糖分子模拟表位,刺激机体产生有效的免疫反应,就能阻止病毒入侵宿主细胞。目前不少 H M 模拟表位疫苗研究,已经深入到动物实验。用人血清筛选得到多种 gp120 和 gp41 的模拟肽,其中 5 种混合接种恒河猴,产生了特异的抗体,攻毒实验也显示了保护效果^[32]。利用随机肽库筛选得到了 gp41 和 p6 非中和表位,这些表位在病毒初始感染细胞时,就能被免疫系统识别,基于这一性质,可以开发能有效区分病毒感染和接受疫苗者的诊断试剂^[33]。

4.2 肿瘤

与肿瘤有关的研究主要集中在肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigens, TAA) 分子上。TAA 是在恶性瘤细胞中特异或过量表达的抗原分子。TAA 通常在肿瘤细胞内表达水平低,或本身具有较低的抗原性,产生低水平的免疫应答反应,所以常常引起体内耐受。因此 TAA 表位的鉴定显得格外重要,表位疫苗的研究有利于打破这一耐受。

表皮生长因子受体的模拟表位偶联 TT 和 KLH 免疫小鼠都得到了很好的免疫效果,出现特异体液和细胞免疫应答^[34,35]。黑素瘤细胞黏附分子的模拟表位,不仅在体外能够刺激淋巴细胞增殖,偶联 TT 后免疫小鼠产生了与黏附分子交叉反应的特异抗体,并刺激产生了相关的 Th 细胞反应^[36]。

对于肿瘤治疗而言,能够直接杀死癌变细胞的细胞免疫反应远比体液免疫重要。一旦打破耐受,肿瘤 T

表位就能够引起细胞免疫反应,有效的清除病变细胞。在不同肿瘤细胞中广泛表达的 RGS5 蛋白被证实具有 CTL 表位的存在,成为潜在的疫苗设计表位^[37]。Tumengargal 等^[38]利用筛选到的皮肤淋巴瘤 (cutaneous lymphoma) T 表位,开展了临床实验,表位肽与 Th 表位一起接种两例患者,恶性细胞几乎全部受到抑制。在病人外周血中检测到表位特异的 CTL 细胞,CTL 细胞在体外实验中被证实具有胞毒活性和肿瘤杀伤活性。

4.3 微生物与寄生虫感染

表位疫苗技术不仅在病毒、肿瘤疫苗研制中得到应用,对炭疽杆菌、致病真菌、支原体等微生物感染的研究也有报道^[13, 39, 40]。肉毒杆菌的保护性单抗筛选随机十二肽库,得到了能在体内激活 B 细胞的表位肽^[41]。在寄生虫相关研究中,表位疫苗也值得关注。Amon 等^[18]鉴定了 3 个血吸虫模拟 B 表位,偶联 BSA 接种小鼠,再感染血吸虫,一周后虫体数目远远少于未接种的阴性组,与直接接种灭活虫体的阳性组基本一致,且其中的模拟肽 p30 能引起补体效应。疟疾由疟原虫引起,虫体表面的 T 表位在免疫应答中起着重要作用, Aguilar 等^[42]鉴定了 6 个 T 表位混合 B 表位免疫小鼠,出现了高效持久的细胞、体液免疫应答反应。中国医学科学院关于疟疾多表位联合疫苗的研究也取得了巨大的成功,疟疾表位疫苗有望成为最早上市的表位疫苗之一。

5 展 望

表位疫苗具备不少传统疫苗技术所不具备的优势,相对灭活减毒疫苗而言,它容易生产,摆脱了体外培养的限制;相对基因工程亚单位疫苗而言,它不包含任何病原生物的完整组分,彻底摆脱了潜在的威胁。且表位疫苗能通过随机肽模拟糖分子表位,这是基因工程亚单位疫苗所无法实现的。表位疫苗及相关技术已经被成功的用于表位的鉴定和初步设计候选疫苗。而利用 B 表位或 T 表位构成的疫苗能够在体内引起体液免疫和细胞免疫应答,进而开发有效的治疗性疫苗,因此,表位疫苗技术被认为是今后最具开发前景的疫苗技术之一。但是,表位疫苗的研究仍旧面临许多难题:如何建立更加有效的表位鉴定手段;如何确定具有广谱效应的表位;如何有效的选择载体分子,高效的引起免疫应答;如何打破慢性感染和肿瘤 MHC/HLA 分子引起的耐受,都是人们在以后的研究中必须面对的问题。虽然,表位疫苗的动物实验给出了令人欣喜的

实验结果,也有数十种 T 表位疫苗进入临床研究,但构像模拟 B 表位疫苗却鲜见临床报道。因此,作为一种新兴的技术,表位疫苗依然需要更多的深入研究,才能真正造福于人类。

参考文献

- [1] Welschinger R, Cossart Y, Poulipoulos J, et al Identification of T-cell epitopes associated with immunity within the surface protein of duck hepatitis B virus Journal of Viral Hepatitis, 2006, 13: 515 ~ 522
- [2] Wang Y, Takao Y, Harada M, et al Identification of hepatitis C virus (HCV) 2a-derived epitope peptides having the capacity to induce cytotoxic T lymphocytes in human leukocyte antigen-A24 + and HCV 2a-infected patients Cellular Immunology, 2006, 241: 38 ~ 46
- [3] Martin P, Paroche P, Pajot A, et al Optimized vaccination regimen linked to exhaustive screening approaches identifies 2 novel HLA-B7 restricted epitopes within hepatitis C virus NS3 protein Microbes Infect, 2006, 8: 2432 ~ 2441
- [4] Irving M B, Pan O, Scott J K Random-peptide libraries and antigen-fragment libraries for epitope mapping and the development of vaccines and diagnostics Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5: 314 ~ 324
- [5] Mackay I R, Rowley M J Autoimmune epitopes: Autoepitopes Autoimmunity Reviews, 2004, 3: 487 ~ 492
- [6] Pashov A D, Plaxco J, Kaveri S V, et al Multiple antigenic mimotopes of HIV carbohydrate antigens: relating structure and antigenicity J Biol Chem, 2006, 281: 29675 ~ 29683
- [7] Somasundaram R, Satyamorthy K, Caputo L, et al Detection of HLA class II-dependent T helper antigen using antigen phage display Clin Exp Immunol, 2004, 135: 247 ~ 252
- [8] Wang H Y, Zhou J, Zhu K, et al Identification of a mutated fibronectin as a tumor antigen recognized by CD4⁺ T cells: its role in extracellular matrix formation and tumor metastasis J Exp Med, 2002, 195: 1397 ~ 1406
- [9] Cha S C, Kwak L W, Ruffini P A, et al Cloning of B cell lymphoma-associated antigens using modified phage-displayed expression cDNA library and immunized patient sera J Immunol Methods, 2006, 312: 79 ~ 93
- [10] Matthews L J, Davis R, Smith G P Immunogenically fit subunit vaccine components via epitope discovery from natural peptide libraries J Immunol, 2002, 169: 837 ~ 846
- [11] Rowley M J, O'Connor K, Wijeyewickrema L Phage display for epitope determination: a paradigm for identifying receptor ligand interactions Biotechnol Annu Rev, 2004, 10: 151 ~ 188
- [12] Jiang B, Liu W, Qu H, et al A novel peptide isolated from a

- phage display peptide library with trastuzumab can mimic antigen epitope of HER-2 J Biol Chem, 2005, 280: 4656 ~ 4662
- [13] Yang W J, Lai J F, Peng K C, et al Epitope mapping of Mycoplasma hyopneumoniae using phage displayed peptide libraries and the immune responses of the selected phagotopes J Immunol Methods, 2005, 304: 15 ~ 29
- [14] Untersmayr E, Szalai K, Riemer A B, et al Mimotopes identify conformational epitopes on parvalbumin, the major fish allergen Mol Immunol, 2006, 43: 1454 ~ 1461
- [15] Guardiola J, De Berardinis P, Sartorius R, et al Phage display of epitopes from HM-1 elicits strong cytolytic responses *in vitro* and *in vivo* Adv Exp Med Biol, 2001, 495: 291 ~ 298
- [16] Li M, Yan Z, Han W, Zhang Y Mimotope vaccination for epitope-specific induction of anti-CD20 antibodies Cell Immunol, 2006, 239: 136 ~ 143
- [17] Shvin S F, Ragupathi G, Musselli C, et al Thomsen-Friedenreich (TF) antigen as a target for prostate cancer vaccine: clinical trial results with TF cluster (c)-KLH plus QS21 conjugate vaccine in patients with biochemically relapsed prostate cancer Cancer Immunol Immunother, 2005, 54: 694 ~ 702
- [18] Amon R, Tarrab-Hazdai R, Steward M. A mimotope peptide-based vaccine against Schistosoma mansoni: Synthesis and characterization Immunology 2000, 101: 555 ~ 562
- [19] Roberts W K, Livingston P O, Agus D B, et al Vaccination with CD20 peptides induces a biologically active, specific immune response in mice Blood, 2002, 99: 3748 ~ 3755
- [20] Vitiello A, Ishioka G, Grey H M, et al Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection I Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans J Clin Invest, 1995, 95: 341 ~ 349
- [21] Durier C, Launay O, Meiffre V, et al Clinical safety of HM lipopeptides used as vaccines in healthy volunteers and HM-infected adults AIDS, 2006, 20: 1039 ~ 1049
- [22] Gu Y, Zhang J, Wang Y B, et al Selection of a peptide mimicking neutralization epitope of hepatitis E virus with phage peptide display technology World J Gastroenterol, 2004, 10: 1583 ~ 1588
- [23] Nardin E H, Oliveira G A, Calvo-Calle J M, et al Phase I testing of a malaria vaccine composed of hepatitis B virus core particles expressing plasmodium falciparum circumsporozoite epitopes Infect Immun, 2004, 72: 6519 ~ 6527
- [24] Zurbriggen R, Glöck R. Immunogenicity of RM-versus alum- adjuvanted diphtheria and tetanus toxoid vaccines in influenza primed mice Vaccine, 1999, 17: 1301 ~ 1305
- [25] Xu Y F, Zhang Y Q, Xu X M, et al Papillomavirus virus-like particles as vehicles for the delivery of epitopes or genes Arch Virol, 2006, 151: 2133 ~ 2138
- [26] Smith M L, Lindbo J A, Dillard-Telm S, et al Modified Tobacco mosaic virus particles as scaffolds for display of protein antigens for vaccine applications Virology, 2006, 348: 475 ~ 488
- [27] Chackerian B, Rangel M, Hunter Z, et al Virus and virus-like particle-based immunogens for Alzheimer's disease induce antibody responses against amyloid-beta without concomitant T cell responses Vaccine, 2006, 24: 6321 ~ 6331
- [28] Steward M W. The development of a mimotope-based synthetic peptide vaccine against respiratory syncytial virus Biologicals, 2001, 29: 215 ~ 219
- [29] Zhang X X, Deng Q, Zhang S Y, et al Broadly cross-reactive mimotope of hypervariable region 1 of hepatitis C virus derived from DNA shuffling and screened by phage display library. J Med Virol, 2003, 71: 511 ~ 517
- [30] Torresi J, Stock O M, Fischer A E, et al A self-adjuvanting multi-epitope immunogen that induces a broadly cross-reactive antibody to hepatitis C virus Hepatology, 2007, 45: 911 ~ 920
- [31] Amanzar G, Hemdler-Brandstetter D, Chaparro S V, et al Immunodominant peptides from conserved influenza proteins—a tool for more efficient vaccination in the elderly? Wien Med Wochenschr, 2007, 157: 116 ~ 121
- [32] Chen X, Scala G, Quinto I, et al Protection of rhesus macaques against disease progression from pathogenic SHV-89.6PD by vaccination with phage-displayed HM-1 epitopes Nat Med, 2001, 7: 1225 ~ 1231
- [33] Khurana S, Needham J, Mathieson B, et al Human immunodeficiency virus (HIV) vaccine trials: a novel assay for differential diagnosis of HIV infections in the face of vaccine-generated antibodies J Virol, 2006, 80: 2092 ~ 2099
- [34] Riemer A B, Klinger M, Wagner S, et al Generation of peptide mimics of the epitope recognized by trastuzumab on the oncogenic protein her-2/neu J Immunol 2004, 173: 394 ~ 401
- [35] Riemer A B, Kurz H, Klinger M, et al Vaccination with cetuximab mimotopes and biological properties of induced anti-epidermal growth factor receptor antibodies J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 1663 ~ 1670
- [36] Hafner C, Wagner S, Jasinska J, et al Epitope-specific antibody response to mel-cAM induced by mimotope immunization J Invest Dermatol, 2005, 124: 125 ~ 131
- [37] Boss C N, Grüebach F, Brauer K, et al Identification and characterization of T-cell epitopes deduced from RGS5, a novel broadly expressed tumor antigen Clin Cancer Res, 2007, 13: 3347 ~ 3355
- [38] Tumenjargal S, Gellrich S, Linnemann T, et al Anti-tumor immune responses and tumor regression induced with mimotopes

- of a tumor-associated T cell epitope. *Eur J Immunol*, 2003, 33: 3175 ~ 3185
- [39] Zhang J, Xu J, Li G, Dong D, et al The 2beta2-2beta3 loop of anthrax protective antigen contains a dominant neutralizing epitope *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 341: 1164 ~ 1171
- [40] Wang G, Sun M, Fang J, et al Protective immune responses against systemic candidiasis mediated by phage-displayed specific epitope of *Candida albicans* heat shock protein 90 in C57BL/6J mice *Vaccine*, 2006, 24: 6065 ~ 6073
- [41] Wu H C, Yeh C T, Huang Y L, et al Characterization of neutralizing antibodies and identification of neutralizing epitope mimics on the clostridium botulinum neurotoxin type A. *Appl Environ Microbiol*, 2001, 67: 3201 ~ 3207
- [42] Caro-Aguilar I, Rodriguez A, Calvo-Calle JM, et al Plasmodium vivax promiscuous T-helper epitopes defined and evaluated as linear peptide chimera immunogens *Infect Immun*, 2002, 70: 3479 ~ 3492

Progress of Epitope Vaccine

FANG Zhong LUO Wen-xin XIA Ning-shao

(National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases,
School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract Epitope vaccine is one of the emerging vaccine techniques developing in past decade years. Particularly the advantages of this vaccine on preventing and therapy illness, as cancer and virus, are especially outstanding. The most important elements about the vaccine, namely T/B-epitopes obtainment and identification, vehicles for epitope and vaccine construction, are reviewed. In addition, applications of the vaccine technique in some refractory diseases, such as cancer, virus and pathogen infection, are depicted.

Key words Epitope T-epitope B-epitope Epitope vaccine