

Những tiến bộ gần đây trong nghiên cứu vaccine ung thư vú

Recent Advances in Breast Cancer Vaccine Research

Nguyễn Minh Hùng^{a*}
Nguyen Minh Hung^{a*}

^aTrung tâm Công nghệ Sinh học Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam
^aCenter for Pharmaceutical Biotechnology (CPB), Medicine & Pharmacy Division, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 23/07/2025, ngày phản biện xong: 31/12/2025, ngày chấp nhận đăng: 17/01/2026)

Tóm tắt

Ung thư vú là bệnh lý ác tính phổ biến nhất ở nữ giới và tiếp tục là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn cầu. Dù các tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị đã góp phần cải thiện tiên lượng, nhưng tình trạng tái phát và kháng trị vẫn còn phổ biến, đặc biệt trong ung thư vú ba âm tính (TNBC). Trong bối cảnh đó, vaccine ung thư đang nổi lên như một hướng tiếp cận miễn dịch trị liệu tiềm năng, với mục tiêu huy động đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại tế bào ung thư. Bài viết này cung cấp một tổng quan hệ thống về các nền tảng vaccine đang được nghiên cứu cho ung thư vú. Những đột phá gần đây như công nghệ mRNA/saRNA, hệ vận chuyển bằng hạt nano lipid (LNP), và trí tuệ nhân tạo trong dự đoán epitope đã mở ra kỷ nguyên mới cho thiết kế và cá thể hóa vaccine. Dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng pha I-II ghi nhận hiệu quả sinh miễn dịch rõ rệt, độ an toàn cao, đặc biệt khi kết hợp với các liệu pháp miễn dịch khác. Tuy nhiên, nhiều rào cản như vi môi trường khối u ức chế miễn dịch (TME), tính không đồng nhất phân tử, giới hạn nền tảng dẫn truyền và thách thức trong thiết kế thử nghiệm lâm sàng vẫn cần được giải quyết.

Từ khóa: Vaccine ung thư vú, liệu pháp miễn dịch ung thư, kháng nguyên mới, vaccine mRNA, vi môi trường khối u, thử nghiệm lâm sàng, miễn dịch học cá thể hóa

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy among women and remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide. Although advances in diagnosis and treatment have contributed to improved prognoses, recurrence and therapeutic resistance remain prevalent, particularly in triple-negative breast cancer (TNBC). In this context, cancer vaccines have emerged as a promising immunotherapeutic strategy, aiming to elicit tumor-specific immune responses against malignant cells. This article provides a systematic overview of vaccine platforms currently under investigation for breast cancer. Recent breakthroughs—including mRNA/saRNA technologies, lipid nanoparticle (LNP) delivery systems, and artificial intelligence for epitope prediction—have ushered in a new era of vaccine design and personalization. Preclinical and phase I–II clinical data have demonstrated robust immunogenicity and favorable safety profiles, especially when used in combination with other immunotherapies. However, several barriers remain to be addressed, including the immunosuppressive tumor microenvironment (TME), molecular heterogeneity, limitations in delivery platforms, and challenges in clinical trial design.

Keywords: Breast cancer vaccine, cancer immunotherapy, neoantigen, mRNA vaccine, tumor microenvironment, clinical trials, personalized immunology

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Minh Hùng
Email: hungmolbio@gmail.com

1. Giới thiệu

Theo số liệu thống kê từ Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế, thuộc Tổ chức Y tế Thế giới, vào năm 2022, có khoảng 20 triệu ca ung thư mới và 9,7 triệu ca tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới. Cứ 5 người thì có 1 người được chẩn đoán mắc ung thư trong đời, với khoảng 1/9 nam giới và 1/12 nữ giới tử vong vì căn bệnh này [1]. Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ và được chẩn đoán nhiều nhất trên toàn thế giới, vượt qua cả ung thư phổi về số ca mắc mới hàng năm. Theo báo cáo từ GLOBOCAN, năm 2022 có hơn 2,3 triệu ca mắc mới và khoảng 670.000 ca tử vong [1], chiếm khoảng 11.7% tổng số ca ung thư mới trên toàn cầu và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư gây ra ở phụ nữ [1, 2]. Tỷ lệ mắc ung thư vú tiếp tục gia tăng nhanh chóng ở các nước có thu nhập thấp và trung bình (LMIC), đặc biệt là ở châu Á, Mỹ Latin và châu Phi cận Sahara, nơi các chương trình tầm soát và điều trị ung thư còn nhiều hạn chế [3, 4]. Trong khi đó, ở các quốc gia phát triển, tỷ lệ tử vong có xu hướng giảm rõ rệt do có nhiều tiến bộ trong sàng lọc, điều trị và ý thức cộng đồng được nâng cao. Tuy nhiên, tỷ lệ sống sót sau 5 năm của bệnh nhân ung thư vú vẫn còn thấp ở nhiều nơi trên thế giới, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân TNBC, có tiên lượng kém và ít lựa chọn điều trị đặc hiệu [5]. Tình hình này đã đặt ra nhu cầu cấp thiết cho việc phát triển các chiến lược điều trị tiên tiến, hiệu quả hơn và có khả năng ứng dụng rộng rãi ở quy mô toàn cầu.

Trong vài thập kỷ qua, miễn dịch học ung thư đã trở thành một lĩnh vực nghiên cứu có nhiều đột phá, làm thay đổi cách chúng ta tiếp cận trong điều trị ung thư [6]. Trong số các liệu pháp mới, liệu pháp miễn dịch (immunotherapy) đã khẳng định được vai trò quan trọng, đặc biệt là thông qua các chiến lược như ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (checkpoint) (anti-PD-1, anti-CTLA-4); tế bào T đặc hiệu (CAR-T, T Cell,

TCR-T, TILs); và mới nhất là vaccine ung thư [7, 8]. Mặc dù các liệu pháp miễn dịch đã mang nhiều lợi ích trong điều trị ung thư ác tính và ung thư phổi không tế bào nhỏ, nhưng đáp ứng với miễn dịch trong điều trị ung thư vú vẫn còn nhiều hạn chế, đặc biệt do môi trường vi mô khối u (TME) ức chế và tính không đồng nhất về phân tử [9]. Tuy nhiên, nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng một nhóm nhỏ bệnh nhân ung thư vú có thể hưởng lợi từ liệu pháp miễn dịch, đặc biệt là nhóm TNBC, vốn có đặc tính kháng nguyên rõ rệt và tải lượng đột biến soma cao (Tumor Mutational Burden, TMB) – đây là tiền đề thuận lợi cho vaccine ung thư [10, 11].

Vaccine ung thư là một nhánh đặc biệt trong liệu pháp miễn dịch, được thiết kế để kích hoạt hệ thống miễn dịch nhận diện và tấn công tế bào ung thư, thông qua việc trình diện các kháng nguyên ung thư - thường là kháng nguyên liên quan tới khối u (Tumor-Associated Antigen, TAA) hoặc kháng nguyên đặc hiệu khối u (Tumor-Specific Antigen, TSA), hay còn được gọi là neoantigen [12]. Mặc dù ý tưởng về vaccine ung thư đã được nghiên cứu từ những năm 1990, nhưng chỉ đến khi công nghệ mRNA bùng nổ trong đại dịch COVID-19, vaccine ung thư mới thực sự bước vào kỷ nguyên phát triển mạnh mẽ [13]. Các công ty như BioNTech, Moderna và Genentech đã bắt đầu triển khai các thử nghiệm lâm sàng vaccine mRNA cá thể hóa trong ung thư vú, dựa trên neoantigen [2]. Những nghiên cứu này được hỗ trợ bởi sự phát triển của: 1) công nghệ tối ưu mRNA; 2) hạt nano lipid (LNP) giúp tăng cường vận chuyển và trình diện kháng nguyên; 3) trí tuệ nhân tạo (AI) giúp dự đoán epitope tối ưu cho từng bệnh nhân. Điều này tạo tiền đề cho việc phát triển vaccine cá thể hóa, kết hợp với các liệu pháp khác như ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, nhằm tạo ra miễn dịch chống ung thư mạnh mẽ và bền vững hơn [14, 15].

Bài nghiên cứu tổng quan này tổng hợp thông tin một cách có hệ thống và cập nhật toàn diện về tiến trình nghiên cứu vaccine ung thư vú trong khoảng hơn 10 năm gần đây (~2013–2025).

2. Cơ sở khoa học của miễn dịch ung thư

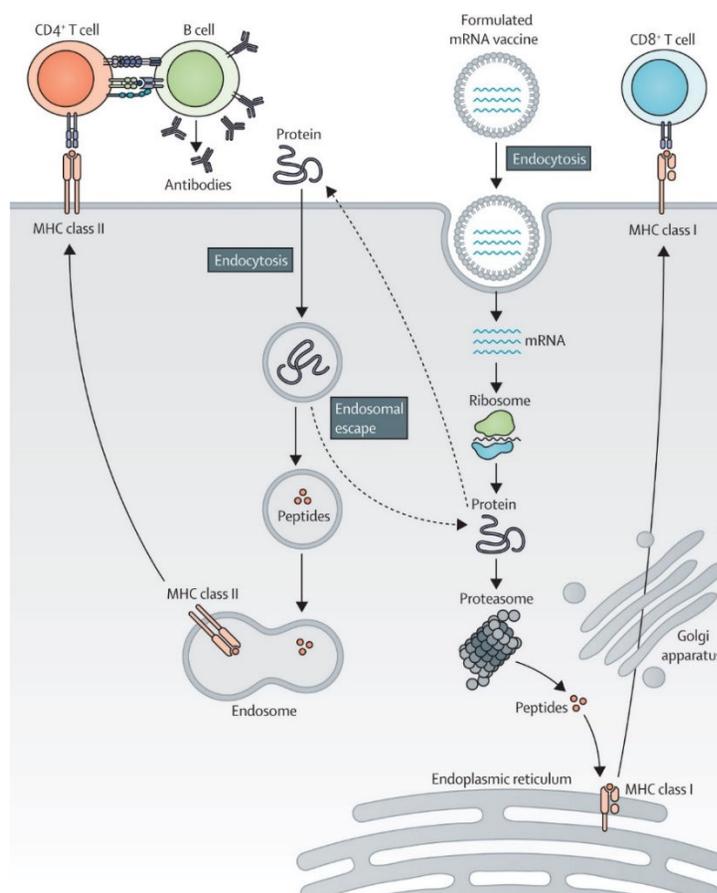
2.1. Miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đặc hiệu trong phòng chống khối u

Miễn dịch khối u là một quá trình phức tạp được điều hòa bởi sự tương tác giữa các thành phần của hệ miễn dịch bẩm sinh và đặc hiệu. Cơ chế này không chỉ góp phần giám sát miễn dịch (immunosurveillance) - nhận diện và loại bỏ tế bào bất thường - mà còn quyết định khả năng đáp ứng của cơ thể với vaccine ung thư [16]. Miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) bao gồm các tế bào như đại thực bào (macrophage), bạch cầu đơn nhân, tế bào đuôi gai (dendritic cell, DC), tế bào NK (natural killer cell), và neutrophil. Những tế bào này có khả năng nhận diện các phân tử liên quan đến mầm bệnh (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP) hoặc tín hiệu tổn thương (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMP) qua các thụ thể như TLR, NLR, RIG-I-like receptor [16, 17]. Khi tế bào khối u giải phóng DNA bất thường, heat-shock protein hoặc HMGB1, hệ miễn dịch bẩm sinh sẽ được kích hoạt [17-19]. Đặc biệt, tế bào DC đóng vai trò then chốt như là “liên kết” giữa miễn dịch bẩm sinh và đặc hiệu thông qua việc tiếp nhận và xử lý kháng nguyên khối u, kích hoạt các tế bào T đặc hiệu [20]. Miễn dịch đặc hiệu/đáp ứng (adaptive immunity) hoạt động với độ đặc hiệu cao, chủ yếu thông qua: Tế bào T gây độc ($CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes) nhận diện kháng nguyên trên MHC-I (Major Histocompatibility Complex). Tế bào T hỗ trợ ($CD4^+$ T helper) được hoạt hóa bởi MHC-II. Tế bào B tạo ra kháng thể đặc hiệu. Khả năng phối hợp giữa hai nhánh miễn dịch này quyết định hiệu quả của vaccine ung thư (Hình 1). Tuy nhiên, tế bào ung thư cũng có thể tiến hóa để trốn

thoát giám sát miễn dịch, ví dụ bằng cách giảm biểu hiện của MHC, tiết TGF- β , hoặc tuyển mộ Treg và tế bào ức chế dòng tủy MDSC (Myeloid-Derived Suppressor Cell) gây ức chế đáp ứng miễn dịch [21].

2.2. Trình diện kháng nguyên – MHC, tế bào T, DC và điểm kiểm soát miễn dịch checkpoint

Khởi phát đáp ứng miễn dịch chống khối u phụ thuộc vào quá trình trình diện kháng nguyên [22]. Khi tế bào ung thư bị chết hoặc tiết kháng nguyên, tế bào DC tiếp nhận, xử lý và trình diện các đoạn peptide kháng nguyên lên bề mặt thông qua phức hợp MHC [23]. MHC-I: trình diện cho tế bào T $CD8^+$ (CTL) [22]. MHC-II: trình diện cho tế bào T hỗ trợ $CD4^+$ (T helper cell) [24] (Hình 1). Tế bào DC sau khi tiếp nhận kháng nguyên, nếu được kích hoạt bởi các tín hiệu “nguy hiểm” (DAMP/PAMP), sẽ di cư đến hạch lympho để kích hoạt tế bào T thông qua 3 loại tín hiệu: 1) Nhận diện kháng nguyên (MHC-peptide); 2) Tín hiệu đồng kích thích (CD28-CD80/CD86); 3) Môi trường cytokine điều hòa (IL-12, IFN γ , TGF β) [24]. Tế bào T được kích hoạt sẽ di chuyển đến vị trí khối u, nhận diện kháng nguyên lặp lại và tiến hành tiêu diệt tế bào ung thư [22]. Tuy nhiên, nếu không có đủ các tín hiệu trên, tế bào T sẽ rơi vào trạng thái vô hiệu hóa/vô cảm (anergic) hoặc kiệt sức (exhausted) [25]. Tại môi trường vi mô khối u, các con đường kiểm soát miễn dịch như PD-1/PD-L1 hoặc CTLA-4 thường bị lạm dụng hoặc là bị khai thác để ức chế hoạt tính tế bào T [26]. Điều này dẫn đến sự cần thiết của: 1) vaccine ung thư có khả năng tăng cường trình diện kháng nguyên mạnh; 2) sự kết hợp vaccine với các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Các nghiên cứu mới chỉ ra rằng dưới tác động của cytokine (ví dụ: FLT3L, GM-CSF) có thể cảm ứng các DC chuyên biệt (cDC1) với khả năng vượt trội trong kích hoạt CTL chống khối u [27, 28].



Hình 1. Cơ chế hoạt động của vaccine dựa trên mRNA [29].

mRNA được tiếp nhận bởi các tế bào trình diện kháng nguyên và các peptide được nạp vào MHC-I để hoạt hóa tế bào T CD8⁺ đặc hiệu kháng nguyên. Các protein ngoại bào được trình diện chéo trên MHC-I hoặc được nạp vào MHC-

II để hoạt hóa tế bào T CD4⁺. Tế bào T CD4⁺ có thể đồng hoạt hóa tế bào B đặc hiệu protein, và tế bào B có thể hoạt hóa tế bào T CD4⁺ sau khi nội bào kháng nguyên được thụ thể tế bào B làm trung gian.

Bảng 1. Tóm tắt các thành phần và vai trò của hệ miễn dịch trong đáp ứng miễn dịch khối u.

| Thành phần | Vai trò | Mục tiêu can thiệp | Tài liệu tham khảo |
|------------------------------|--|---|--------------------|
| DC (Tế bào đuôi gai) | Trình diện kháng nguyên, kích hoạt T cell | Vaccine DC, kích thích trưởng thành DC | [30] |
| MHC-I/II | Trình diện peptide tới tế bào CD8 ⁺ /CD4 ⁺ | Kích hoạt phối hợp đội quân CD4 ⁺ và CD8 ⁺ tiêu diệt tế bào ung thư | [31] |
| Tế bào T CD8 ⁺ | Diệt tế bào khối u | Vaccine neoantigen | [32] |
| Checkpoint (PD-1/CTLA-4) | Ức chế miễn dịch | Anti-PD-1, anti-CTLA-4 | [33] |
| Miễn dịch bẩm sinh (NK, TLR) | Kích hoạt sơ cấp, tăng hiệu quả DC | Kích hoạt các cảm biến TLR/ROS | [34] |

3. Các loại nền tảng vaccine ung thư vú

Vaccine ung thư vú là một nhánh đang phát triển mạnh mẽ trong miễn dịch trị liệu ung thư. Chúng được thiết kế nhằm kích hoạt hoặc tăng cường phản ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại các kháng nguyên có nguồn gốc từ khối u. Dưới đây là phân loại và phân tích chi tiết 5 nhóm vaccine chính đang được nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng trong ung thư vú.

3.1. Vaccine peptide/protein

Vaccine peptide/protein là nền tảng cơ bản trong điều trị ung thư vú, sử dụng các đoạn peptide ngắn hoặc protein toàn phần từ kháng nguyên khối u như HER2, MUC1, CEA, và Globo H. Mục tiêu của vaccine là kích hoạt tế bào T CD8⁺ và CD4⁺ thông qua trình diện kháng nguyên trên MHC-I và MHC-II, tạo đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại tế bào ung thư [35]. Các vaccine nổi bật bao gồm E75 (nelipepimut-S) peptide HER2, peptide GP2 phụ thuộc HLA-A2, và AE37 kết hợp lipopeptide Ii-Key giúp tăng sinh miễn dịch. MUC1 và Globo H cũng là các kháng nguyên được phát triển thành vaccine peptide và protein với khả năng kích thích đáp ứng kháng thể và miễn dịch tế bào [36-40]. Dù vaccine peptide/protein có độ an toàn cao và dễ sản xuất, nhưng giới hạn lớn nhất của chúng là tính sinh miễn dịch hạn chế và nguy cơ thoát miễn dịch do sự biến đổi của kháng nguyên khối u. Do đó, các nghiên cứu hiện nay tập trung tối ưu hóa tá chất, phối hợp đa epitope và kết hợp liệu pháp miễn dịch khác để nâng cao hiệu quả lâm sàng [35-38, 41].

3.2. Vaccine tế bào đuôi gai

Tế bào DC là những “kiến trúc sư” trung tâm của đáp ứng miễn dịch khối u, chuyên trình diện kháng nguyên và kích hoạt tế bào T [42-44]. Vaccine DC được tạo ra bằng cách lấy tế bào đơn nhân từ máu bệnh nhân, biệt hóa thành DC, sau đó tải kháng nguyên khối u (peptide, RNA, hoặc tế bào ung thư toàn phần), và tiêm trở lại bệnh nhân [42-44]. Một số kết quả nghiên cứu tiền

lâm sàng và lâm sàng nổi bật như: vaccine HER2-pulsed DC đã được chứng minh có khả năng tạo đáp ứng với tế bào T đặc hiệu ở bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính; vaccine mRNA-electroporated DC giúp nâng cao hiệu quả biểu hiện kháng nguyên nội sinh và kích hoạt mạnh mẽ tế bào T CD8⁺ [45-49]. Hạn chế lớn nhất của vaccine DC là quy trình sản xuất phức tạp, chi phí cao, và phụ thuộc vào hệ miễn dịch cơ bản của bệnh nhân [42-44].

3.3. Vaccine DNA

Vaccine dựa trên DNA plasmid mã hóa cho kháng nguyên giúp tăng cường kích thích đáp ứng miễn dịch sau khi được đưa vào cơ thể. Vaccine DNA plasmid có thể mã hóa toàn bộ protein hoặc các đoạn neoantigen cụ thể. Ưu điểm là có độ ổn định cao, dễ bảo quản, chi phí thấp hơn mRNA.

3.4. Vaccine virus tái tổ hợp

Vaccine ung thư tái tổ hợp sử dụng vector virus là một trong những hướng tiếp cận đầy tiềm năng của miễn dịch trị liệu ung thư. Các vector như adenovirus có khả năng đưa gene mã hóa kháng nguyên vào tế bào, cho phép biểu hiện kháng nguyên bền vững và kích thích cả đáp ứng tế bào và dịch thể. Các nghiên cứu tiền lâm sàng sử dụng vector adenovirus mang kháng nguyên MUC1 hoặc HER2 cho thấy hiệu quả trong việc kích hoạt mạnh mẽ tế bào T CD8⁺ đặc hiệu với khối u [50]. Tuy nhiên, khả năng gây viêm quá mức, cùng với sự hiện diện của kháng thể trung hòa virus có sẵn trong cơ thể người, đặc biệt đối với adenovirus, là những rào cản lớn đối với hiệu quả điều trị [51-53]. Các vector lentivirus có thể ít gây miễn dịch hơn, nhưng vẫn còn những lo ngại về tích hợp gene và nguy cơ sinh ung thư [54-57]. Do đó, việc cải tiến vector cũng như kết hợp với các liệu pháp khác là hướng đi được ưu tiên trong các nghiên cứu hiện nay [55, 56, 58, 59].

3.5. Vaccine cá thể hóa dựa trên neoantigen

Đây là nhóm vaccine tiên tiến nhất hiện nay, được thiết kế riêng biệt dựa trên việc giải trình

tự hệ gen khối u của từng bệnh nhân, nhằm xác định các epitope đột biến đặc hiệu (neoantigen) mà hệ miễn dịch có thể nhận diện. Phần lớn neoantigen được mã hóa dưới dạng mRNA hoặc peptide có ưu điểm là độ đặc hiệu cao, giảm nguy cơ tấn công mô lành, có khả năng tránh hiện tượng dung nạp trung ương “central tolerance”, có thể kích hoạt cả CD8⁺ và CD4⁺ [60, 61]. Sau thành công rực rỡ của vaccine mRNA trong đại dịch COVID-19, nền tảng này đang được ứng dụng rộng rãi trong nghiên cứu vaccine ung thư. Vaccine mRNA, ví dụ BNT122 của BioNTech là sản phẩm vaccine cá thể hóa đang được thử nghiệm pha I-II trong ung thư vú [62, 63].

4. Các tiến bộ gần đây trong nghiên cứu vaccine ung thư vú

4.1. Các nền tảng vaccine thế hệ mới

4.1.1. Vaccine mRNA: Chuyển đổi nền tảng từ COVID-19 sang ung thư vú

Sự thành công vượt bậc của vaccine mRNA trong đại dịch COVID-19 đã mở ra một kỷ nguyên mới trong phát triển vaccine điều trị ung thư [64, 65]. Vaccine dựa trên công nghệ mRNA sở hữu nhiều ưu điểm vượt trội so với các công nghệ truyền thống như thiết kế nhanh chóng, sản xuất vô bào, không tích hợp vào bộ gen và có khả năng cá nhân hóa bằng cách mã hóa các neoepitope từ hồ sơ gen khối u của từng bệnh nhân [66, 67]. Cơ chế hoạt động của vaccine mRNA là thông qua dịch mã nội bào tạo ra kháng nguyên, sau đó được trình diện thông qua cả hai con đường MHC lớp I và II. Điều này kích hoạt cả phản ứng miễn dịch thể dịch (qua tế bào B) và miễn dịch tế bào, tạo ra phản ứng miễn dịch toàn diện chống lại khối u [68]. Hiện nay, một số loại vaccine mRNA đang được thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng cho điều trị ung thư vú và các phương pháp tiếp cận tiềm năng để kết hợp các nền tảng vaccine phù hợp hoặc các liệu pháp miễn dịch khác để cải thiện hiệu quả của liệu pháp vaccine mRNA đối với

ung thư vú [63]. Cách tiếp cận cá nhân hóa bằng mRNA đánh dấu một hướng đi mới trong liệu pháp miễn dịch ung thư, kết hợp giữa đặc hiệu kháng nguyên, điều biến miễn dịch và lập trình phiên mã để tăng cường khả năng miễn dịch chống khối u.

4.1.2. RNA tự khuếch đại saRNA: Tăng hiệu quả biểu hiện với liều thấp

saRNA là một biến thể của mRNA truyền thống, được thiết kế để tự nhân bản nội bào nhờ vào đoạn mã hóa enzyme RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) [69]. Điều này cho phép giảm liều lượng vaccine xuống khoảng 70 lần trong các thử nghiệm tiền lâm sàng [70] và từ 6-20 lần trong các thử nghiệm lâm sàng [69]. Ứng dụng saRNA đặc biệt có lợi trong vaccine ung thư vì: 1) tăng biểu hiện kháng nguyên tại chỗ; 2) giảm nguy cơ viêm hệ thống; 3) phù hợp với đa epitope và neoantigen. Các nghiên cứu hiện tại cho thấy vaccine saRNA kết hợp hạt nano lipid (LNP) có thể kích hoạt hiệu quả các tế bào T ở mức liều thấp hơn mRNA vaccine truyền thống, mở ra tiềm năng lớn trong cá thể hóa vaccine ung thư [71-73]. Danh sách các thử nghiệm lâm sàng vaccine ung thư vú được liệt kê tại địa chỉ <https://clinicaltrials.gov/>.

4.2. Hệ vận chuyển LNP

Một trong những yếu tố then chốt quyết định thành công của vaccine mRNA và saRNA là hệ thống vận chuyển hiệu quả - trong đó, hạt nano lipid (Lipid Nanoparticle, LNP) đang là lựa chọn ưu việt nhất. LNP không chỉ bảo vệ RNA khỏi enzyme RNase ngoại bào mà còn hỗ trợ: 1) chuyển hóa nội bào hiệu quả qua endosome [71]; 2) định hướng mô mục tiêu như hạch lympho hoặc mô ung thư [74]; 3) giảm độc tính và tăng khả năng dung nạp [75]. Các hệ LNP mới được thiết kế sử dụng ionizable lipid, PEG-lipid, và cholesterol nhằm nâng cao tính ổn định sinh học của vaccine [75]. Đặc biệt, nghiên cứu gần đây cho thấy LNP bao gói mRNA kết hợp tá chất STING hoặc agonist TLR9 giúp tăng cường ức chế khối u ung thư vú [76].

4.3. Ứng dụng AI dự đoán epitope

Trong bối cảnh phát triển vaccine cá thể hóa dựa trên neoantigen, việc lựa chọn epitope đích phù hợp là yếu tố then chốt. Quá trình này phụ thuộc vào: đặc điểm đột biến soma của từng bệnh nhân; dự đoán khả năng liên kết với HLA; tính ổn định và tính sinh miễn dịch [60]. AI và học sâu (deep learning) hiện đang được ứng dụng rộng rãi để tối ưu hóa lựa chọn epitope thông qua các mô hình như NetMHCpan [77], DeepHLApan [78], MHCflurry [79], và mới nhất là graph neural networks (GNN) có khả năng dự đoán cả cấu trúc MHC-peptide [80]. Một số nền tảng AI cho phép: phân tích đa omics (genomics, transcriptomics, immunopeptidomics) [81]; xây dựng profile miễn dịch đặc thù; phân tầng bệnh nhân và lựa chọn chiến lược vaccine phù hợp [82]. AI cũng được dùng để thiết kế mRNA tối ưu về độ ổn định thứ cấp, tăng mức độ biểu hiện kháng nguyên và giảm tạo phản ứng phụ không mong muốn [83, 84].

5. Thách thức hiện tại

5.1. Môi trường vi mô khối u ức chế miễn dịch

Môi trường vi mô khối u (TME) đóng vai trò trung tâm trong điều hòa miễn dịch tại chỗ và là rào cản lớn làm giảm hiệu quả lâm sàng của vaccine ung thư vú. TME bao gồm các thành phần tế bào (tế bào ung thư, miễn dịch, nguyên bào sợi, nội mô), ma trận ngoại bào và mạng lưới cytokine, chemokine phức tạp. Trong ung thư vú, TME đặc trưng bởi tính ức chế miễn dịch mạnh, góp phần gây thất bại trong việc kích hoạt đáp ứng miễn dịch tế bào hiệu quả [85, 86].

Các cơ chế chính gồm: (1) Sự xâm nhập ưu thế của các tế bào ức chế miễn dịch như Treg, MDSC và TAM M2 (các loại tế bào này tiết các cytokine ức chế như IL-10, TGF- β , IL-35) làm giảm hoạt tính của tế bào T độc; (2) Hiện tượng loại trừ tế bào T và cấu trúc mạch máu bất thường trong khối u làm cản trở sự xâm nhập của

tế bào CD8⁺ vào khối u [86]; 3) Biểu hiện cao của các điểm kiểm soát miễn dịch (checkpoint) như PD-1, LAG-3, TIGIT trên tế bào T làm suy kiệt chức năng của nó [86, 87]; (4) Rối loạn chuyển hóa tại u, điển hình là hoạt tính củaIDO, nồng độ cao của adenosine và axit lactic, gây ức chế miễn dịch tại chỗ.

Những yếu tố này làm giảm hiệu quả của các vaccine đã chứng minh được sinh miễn dịch ngoại vi. Do đó, các chiến lược phối hợp đang được triển khai như kết hợp vaccine với chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, agonist TLR hoặc các yếu tố tái lập trình miễn dịch nhằm làm “ấm” TME, tăng xâm nhập và hoạt hóa tế bào T CD8⁺ [2, 85-87]. Hiểu biết sâu hơn về TME sẽ là tiền đề cho phát triển vaccine ung thư vú thế hệ mới, hướng tới kiểm soát các khối u kháng trị hiệu quả hơn.

5.2. Tính không đồng nhất của ung thư vú

Tính không đồng nhất (heterogeneity) của ung thư vú là rào cản lớn trong phát triển vaccine hiệu quả. Heterogeneity tồn tại ở cả mức độ liên-khối u (giữa các khối u) và nội-khối u (các dòng tế bào trong cùng khối u), bắt nguồn từ đa dạng biến thể di truyền, biểu hiện gene/protein và vi môi trường khối u. Điều này dẫn đến khác biệt về đáp ứng điều trị và tiên lượng lâm sàng [2, 88, 89]. Ung thư vú được phân nhóm theo trạng thái thụ thể hormone (ER, PR), HER2, chỉ số Ki67 và các dấu ấn phân tử (PIK3CA, TP53, BRCA). Mỗi nhóm có đặc điểm sinh học và miễn dịch riêng, ảnh hưởng đến hiệu quả vaccine [2, 90]. Không đồng nhất nội khối u biểu hiện qua sự hiện diện của nhiều subclone mang biến dị di truyền và khả năng sinh tồn khác nhau, làm tăng nguy cơ kháng thuốc và né tránh miễn dịch. Hệ quả là: (1) khó xác định kháng nguyên đích chung cho tất cả bệnh nhân; (2) nguy cơ chọn lọc dòng ung thư kháng miễn dịch; (3) đáp ứng lâm sàng không đồng đều [2, 91, 92]. Các nghiên cứu chỉ ra rằng độ không đồng nhất cao liên quan đến tiên lượng xấu và đáp ứng kém với cả hóa trị lẫn

miễn dịch, bao gồm vaccine. Hiện nay, các chiến lược khắc phục tập trung vào vaccine đa epitope, thiết kế cá thể hóa dựa trên phân tích neoantigen, và phối hợp liệu pháp miễn dịch nhằm tối ưu hiệu quả trong bối cảnh khối u dị hợp [2, 90-93].

5.3. Tối ưu hóa công nghệ dẫn truyền và tá chất

Một thách thức lớn trong phát triển vaccine ung thư vú là tối ưu hóa hệ dẫn truyền (delivery system) và lựa chọn tá chất (adjuvant) phù hợp để đảm bảo đưa kháng nguyên đến hệ miễn dịch một cách hiệu quả và kích hoạt đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, bền vững. Các hệ dẫn truyền hiện đại đóng vai trò thiết yếu trong bảo vệ kháng nguyên, điều hướng đến mô đích và đồng vận chuyển các thành phần kích thích miễn dịch. Hạt nano cho phép kiểm soát dẫn truyền kháng nguyên, tăng hấp thu bởi tế bào trình diện kháng nguyên, nhưng vẫn đối mặt với thách thức về kích thước tối ưu, ổn định và tương tác sinh học [94-96]. Hệ nano lipid, đặc biệt trong vaccine mRNA, đã chứng minh hiệu quả trong bảo vệ và dẫn truyền mRNA, song vẫn tồn tại lo ngại về độc tính và phân bố không đặc hiệu [2]. Ngoài ra, các vector virus và tế bào đuôi gai cho hiệu quả cao nhưng khó triển khai quy mô lớn do chi phí và quy trình phức tạp [97]. Tá chất miễn dịch quyết định cường độ và hướng đáp ứng miễn dịch. Các tá chất kinh điển như alum, CpG, agonist TLR đã được áp dụng, nhưng đơn lẻ thường không đủ hiệu lực [87, 94, 98]. Xu hướng

hiện nay là phối hợp đa tá chất theo cơ chế bổ trợ. Các hệ mới như NanoAlum, polymer sinh học tích hợp modulator miễn dịch cho thấy tiềm năng tăng hiệu quả sinh miễn dịch và điều hòa TME, nhưng cần thêm dữ liệu về an toàn và hiệu quả dài hạn [94, 98].

6. Kết luận

Vaccine ung thư vú là một hướng tiếp cận miễn dịch trị liệu đang được nghiên cứu tích cực, đặc biệt phù hợp với xu thế y học cá thể hóa. Khác với các phương pháp điều trị truyền thống, vaccine ung thư kích hoạt hệ miễn dịch nhận diện và loại bỏ tế bào ác tính thông qua kháng nguyên đặc hiệu. Các dữ liệu lâm sàng gần đây, đặc biệt với vaccine mRNA/neoantigen cá nhân hóa, cho thấy khả năng cải thiện đáp ứng miễn dịch và kéo dài thời gian sống không bệnh ở một số nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao như HER2 thấp và TNBC. Tuy vậy, hiệu quả lâm sàng của vaccine vẫn còn bị hạn chế bởi nhiều yếu tố, bao gồm tính không đồng nhất của ung thư vú, môi trường vi mô khối u (TME), rào cản công nghệ trong tối ưu hóa nền tảng mRNA và hệ dẫn truyền, cùng với khó khăn trong thiết kế và triển khai thử nghiệm lâm sàng. Việc vượt qua các thách thức này đòi hỏi một chiến lược tích hợp liên ngành, kết hợp giữa miễn dịch học, sinh học phân tử, công nghệ sinh học, trí tuệ nhân tạo và phân tích dữ liệu hệ thống.

Phụ lục: Danh mục từ viết tắt

| Chữ viết tắt | Viết đầy đủ |
|---------------|---|
| anti-CTLA-4 | anti-Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated 4 antibody |
| anti-PD-1 | anti-Programmed Cell Death 1 antibody |
| CAR-T | Chimeric Antigen Receptor T cell |
| CEA | Carcinoembryonic Antigen |
| FLT3L | Fms-Like Tyrosine Kinase 3 Ligand |
| Globo H | Globo H glycosphingolipid antigen |
| GM-CSF | Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor |
| HER2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |
| HMGB1 | High Mobility Group Box 1 |
| IFN- γ | Interferon-gamma |
| IL-12 | Interleukin-12 |

| | |
|---------------------------|--|
| MUC1 | Mucin-1 |
| NLR | NOD-Like Receptor |
| RIG-I-like receptor (RLR) | Retinoic Acid-Inducible Gene I-Like Receptor |
| TCR-T | T Cell Receptor-Engineered T cell |
| TGF- β | Transforming Growth Factor-beta |
| TILs | Tumor-Infiltrating Lymphocytes |
| TLR | Toll-Like Receptor |
| TME | Tumor Microenvironment |

Tài liệu tham khảo

- [1] Filho, A.M., Laversanne, M., Ferlay, J., *et al.* (2025). "The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide". *Int J Cancer*, 156, 1336-1346. DOI:10.1002/ijc.35278
- [2] Li, J.Y., Jiang, R.Y., Wang, J., *et al.* (2025). "Advances in mRNA vaccine therapy for breast cancer research". *Discov Oncol*, 16, 673. DOI:10.1007/s12672-025-02542-y
- [3] Heer, E., Harper, A., Escandor, N., *et al.* (2020). "Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study". *Lancet Glob Health*, 8, e1027-e1037. DOI:10.1016/s2214-109x(20)30215-1
- [4] Tolentino-Rodriguez, L., Chkeir, M., Pofagi, V., *et al.* (2025). "Breast cancer characteristics in low- and middle-income countries: An umbrella review". *Cancer Epidemiol*, 96, 102797. DOI:10.1016/j.canep.2025.102797
- [5] Bianchini, G., Balko, J.M., Mayer, I.A., *et al.* (2016). "Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease". *Nat Rev Clin Oncol*, 13, 674-690. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.66
- [6] Zhang, Y. and Zhang, Z. (2020). "The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications". *Cellular & Molecular Immunology*, 17, 807-821. DOI:10.1038/s41423-020-0488-6
- [7] Liu, C., Yang, M., Zhang, D., *et al.* (2022). "Clinical cancer immunotherapy: Current progress and prospects". *Front Immunol*, 13, 961805. DOI:10.3389/fimmu.2022.961805
- [8] Alard, E., Butnariu, A.B., Grillo, M., *et al.* (2020). "Advances in Anti-Cancer Immunotherapy: Car-T Cell, Checkpoint Inhibitors, Dendritic Cell Vaccines, and Oncolytic Viruses, and Emerging Cellular and Molecular Targets". *Cancers (Basel)*, 12. DOI:10.3390/cancers12071826
- [9] Gatti-Mays, M.E., Balko, J.M., Gameiro, S.R., *et al.* (2019). "If we build it they will come: targeting the immune response to breast cancer". *NPJ Breast Cancer*, 5, 37. DOI:10.1038/s41523-019-0133-7
- [10] Bendani, H., Boumajdi, N., Belyamani, L., *et al.* (2025). "A Decision-Aid Model for Predicting Triple-Negative Breast Cancer ICI Response Based on Tumor Mutation Burden". *BioMedInformatics*, 5, 9.
- [11] Gandara, D.R., Agarwal, N., Gupta, S., *et al.* (2025). "Tumor mutational burden and survival on immune checkpoint inhibition in >8000 patients across 24 cancer types". *J Immunother Cancer*, 13. DOI:10.1136/jitc-2024-010311
- [12] Hargrave, A., Mustafa, A.S., Hanif, A., *et al.* (2023). "Recent Advances in Cancer Immunotherapy with a Focus on FDA-Approved Vaccines and Neoantigen-Based Vaccines". *Vaccines*, 11, 1633.
- [13] Chen, B., Yang, Y., Wang, X., *et al.* (2024). "mRNA vaccine development and applications: A special focus on tumors (Review)". *Int J Oncol*, 65. DOI:10.3892/ijo.2024.5669
- [14] Liu, C., Shi, Q., Huang, X., *et al.* (2023). "mRNA-based cancer therapeutics". *Nat Rev Cancer*, 23, 526-543. DOI:10.1038/s41568-023-00586-2
- [15] Meany, E.L., Klich, J.H., Jons, C.K., *et al.* (2025). "Generation of an inflammatory niche in a hydrogel depot through recruitment of key immune cells improves efficacy of mRNA vaccines". *Sci Adv*, 11, eadr2631. DOI:10.1126/sciadv.adr2631
- [16] Hastings, K.T., *Innate and Adaptive Immune Responses to Cancer*, in *Fundamentals of Cancer Prevention*. 2008, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 79-108.
- [17] Huang, Y., Jiang, W. and Zhou, R. (2024). "DAMP sensing and sterile inflammation: intracellular, intercellular and inter-organ pathways". *Nature Reviews Immunology*, 24, 703-719. DOI:10.1038/s41577-024-01027-3
- [18] Kang, R., Zhang, Q., Zeh, H.J., 3rd, *et al.* (2013). "HMGB1 in cancer: good, bad, or both?". *Clin Cancer Res*, 19, 4046-4057. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-13-0495
- [19] Lee, S.A., Kwak, M.S., Kim, S., *et al.* (2014). "The role of high mobility group box 1 in innate immunity". *Yonsei Med J*, 55, 1165-1176. DOI:10.3349/ymj.2014.55.5.1165
- [20] Del Prete, A., Salvi, V., Soriani, A., *et al.* (2023). "Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing". *Cell Mol Immunol*, 20, 432-447. DOI:10.1038/s41423-023-00990-6

- [21] Kallingal, A., Olszewski, M., Maciejewska, N., *et al.* (2023). "Cancer immune escape: the role of antigen presentation machinery". *J Cancer Res Clin Oncol*, 149, 8131-8141. DOI:10.1007/s00432-023-04737-8
- [22] Bai, P., Li, Y., Zhou, Q., *et al.* (2021). "Immune-based mutation classification enables neoantigen prioritization and immune feature discovery in cancer immunotherapy". *Oncoimmunology*, 10, 1868130. DOI:10.1080/2162402X.2020.1868130
- [23] Efremova, M., Finotello, F., Rieder, D., *et al.* (2017). "Neoantigens Generated by Individual Mutations and Their Role in Cancer Immunity and Immunotherapy". *Front Immunol*, 8, 1679. DOI:10.3389/fimmu.2017.01679
- [24] Gao, Y., Yang, L., Li, Z., *et al.* (2024). "mRNA vaccines in tumor targeted therapy: mechanism, clinical application, and development trends". *Biomark Res*, 12, 93. DOI:10.1186/s40364-024-00644-3
- [25] Lang, F., Schrors, B., Lower, M., *et al.* (2022). "Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines". *Nat Rev Drug Discov*, 21, 261-282. DOI:10.1038/s41573-021-00387-y
- [26] Pardoll, D.M. (2012). "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy". *Nature Reviews Cancer*, 12, 252-264. DOI:10.1038/nrc3239
- [27] Cueto, F.J. and Sancho, D. (2021). "The Flt3L/Flt3 Axis in Dendritic Cell Biology and Cancer Immunotherapy". *Cancers*, 13, 1525.
- [28] Yan, W.L., Wu, C.C., Shen, K.Y., *et al.* (2021). "Activation of GM-CSF and TLR2 signaling synergistically enhances antigen-specific antitumor immunity and modulates the tumor microenvironment". *J Immunother Cancer*, 9. DOI:10.1136/jitc-2021-002758
- [29] Lorentzen, C.L., Haanen, J.B., Met, Ö., *et al.* (2022). "Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment". *Lancet Oncol*, 23, e450-e458. DOI:10.1016/s1470-2045(22)00372-2
- [30] Li, Q., Zeng, H., Liu, T., *et al.* (2024). "A dendritic cell vaccine for both vaccination and neoantigen-reactive T cell preparation for cancer immunotherapy in mice". *Nature Communications*, 15, 10419. DOI:10.1038/s41467-024-54650-y
- [31] Dolina, J.S., Lee, J., Brightman, S.E., *et al.* (2023). "Linked CD4+/CD8+ T cell neoantigen vaccination overcomes immune checkpoint blockade resistance and enables tumor regression". *J Clin Invest*, 133. DOI:10.1172/JCI164258
- [32] Fan, T., Zhang, M., Yang, J., *et al.* (2023). "Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges and prospects". *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 450. DOI:10.1038/s41392-023-01674-3
- [33] Fournier, C., Mercey-Ressejac, M., Derangère, V., *et al.* (2025). "Nanostructured lipid carriers based mRNA vaccine leads to a T cell-inflamed tumour microenvironment favourable for improving PD-1/PD-L1 blocking therapy and long-term immunity in a cold tumour model". *eBioMedicine*, 112. DOI:10.1016/j.ebiom.2024.105543
- [34] Huang, S., Que, H., Wang, M., *et al.* (2024). "mRNA vaccines as cancer therapies". *Chinese Medical Journal*, 137, 2979-2995. DOI:doi:10.1097/CM9.0000000000003455
- [35] Nordin, M.L., Azemi, A.K., Nordin, A.H., *et al.* (2023). "Peptide-Based Vaccine against Breast Cancer: Recent Advances and Prospects". *Pharmaceuticals (Basel)*, 16. DOI:10.3390/ph16070923
- [36] Mittendorf, E.A., Clifton, G.T., Holmes, J.P., *et al.* (2014). "Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipepimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients". *Ann Oncol*, 25, 1735-1742. DOI:10.1093/annonc/mdu211
- [37] Mittendorf, E.A., Ardavanis, A., Litton, J.K., *et al.* (2016). "Primary analysis of a prospective, randomized, single-blinded phase II trial evaluating the HER2 peptide GP2 vaccine in breast cancer patients to prevent recurrence". *Oncotarget*, 7, 66192-66201. DOI:10.18632/oncotarget.11751
- [38] Brown, T.A., 2nd, Mittendorf, E.A., Hale, D.F., *et al.* (2020). "Prospective, randomized, single-blinded, multi-center phase II trial of two HER2 peptide vaccines, GP2 and AE37, in breast cancer patients to prevent recurrence". *Breast Cancer Res Treat*, 181, 391-401. DOI:10.1007/s10549-020-05638-x
- [39] Gilewski, T., Adluri, S., Ragupathi, G., *et al.* (2000). "Vaccination of high-risk breast cancer patients with mucin-1 (MUC1) keyhole limpet hemocyanin conjugate plus QS-21". *Clin Cancer Res*, 6, 1693-1701.
- [40] Gilewski, T., Ragupathi, G., Bhuta, S., *et al.* (2001). "Immunization of metastatic breast cancer patients with a fully synthetic globo H conjugate: a phase I trial". *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 3270-3275. DOI:10.1073/pnas.051626298
- [41] Zahedipour, F., Jamialahmadi, K., Zamani, P., *et al.* (2023). "Improving the efficacy of peptide vaccines in cancer immunotherapy". *Int Immunopharmacol*, 123, 110721. DOI:10.1016/j.intimp.2023.110721
- [42] Mehrani, Y., Morovati, S., Keivan, F., *et al.* (2025). "Dendritic Cell-Based Cancer Vaccines: The Impact of Modulating Innate Lymphoid Cells on Anti-Tumor Efficacy". *Cells*, 14, 812.
- [43] Sheykhasan, M., Ahmadih-Yazdi, A., Heidari, R., *et al.* (2025). "Revolutionizing cancer treatment: The power of dendritic cell-based vaccines in immunotherapy". *Biomed Pharmacother*, 184, 117858. DOI:10.1016/j.biopha.2025.117858
- [44] Zhu, T., Li, Y., Wang, Y., *et al.* (2025). "The Application of Dendritic Cells Vaccines in Tumor Therapy and Their Combination with Biomimetic Nanoparticles". *Vaccines (Basel)*, 13. DOI:10.3390/vaccines13040337
- [45] Sharma, A., Koldovsky, U., Xu, S., *et al.* (2012). "HER-2 pulsed dendritic cell vaccine can eliminate HER-2 expression and impact ductal carcinoma in situ". *Cancer*, 118, 4354-4362. DOI:10.1002/cncr.26734

- [46] Morse, M.A., Clay, T.M., Colling, K., *et al.* (2003). "HER2 dendritic cell vaccines". *Clin Breast Cancer*, 3 Suppl 4, S164-172. DOI:10.3816/cbc.2003.s.007
- [47] Maeng, H.M., Moore, B.N., Bagheri, H., *et al.* (2021). "Phase I Clinical Trial of an Autologous Dendritic Cell Vaccine Against HER2 Shows Safety and Preliminary Clinical Efficacy". *Front Oncol*, 11, 789078. DOI:10.3389/fonc.2021.789078
- [48] Aarntzen, E.H., Schreibelt, G., Bol, K., *et al.* (2012). "Vaccination with mRNA-electroporated dendritic cells induces robust tumor antigen-specific CD4+ and CD8+ T cells responses in stage III and IV melanoma patients". *Clin Cancer Res*, 18, 5460-5470. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-11-3368
- [49] De Keersmaecker, B., Claerhout, S., Carrasco, J., *et al.* (2020). "TriMix and tumor antigen mRNA electroporated dendritic cell vaccination plus ipilimumab: link between T-cell activation and clinical responses in advanced melanoma". *J Immunother Cancer*, 8. DOI:10.1136/jitc-2019-000329
- [50] Haq, K., Jia, Y., Elahi, S.M., *et al.* (2019). "Evaluation of recombinant adenovirus vectors and adjuvanted protein as a heterologous prime-boost strategy using HER2 as a model antigen". *Vaccine*, 37, 7029-7040. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.08.079
- [51] Pandey, A., Singh, N., Vemula, S.V., *et al.* (2012). "Impact of preexisting adenovirus vector immunity on immunogenicity and protection conferred with an adenovirus-based H5N1 influenza vaccine". *PLoS One*, 7, e33428. DOI:10.1371/journal.pone.0033428
- [52] Fausther-Bovendo, H. and Kobinger, G.P. (2014). "Pre-existing immunity against Ad vectors: humoral, cellular, and innate response, what's important?". *Hum Vaccin Immunother*, 10, 2875-2884. DOI:10.4161/hv.29594
- [53] Ahi, Y.S., Bangari, D.S. and Mittal, S.K. (2011). "Adenoviral vector immunity: its implications and circumvention strategies". *Curr Gene Ther*, 11, 307-320. DOI:10.2174/156652311796150372
- [54] Arce, F., Breckpot, K., Collins, M., *et al.* (2011). "Targeting lentiviral vectors for cancer immunotherapy". *Curr Cancer Ther Rev*, 7, 248-260. DOI:10.2174/157339411797642605
- [55] Milone, M.C. and O'Doherty, U. (2018). "Clinical use of lentiviral vectors". *Leukemia*, 32, 1529-1541. DOI:10.1038/s41375-018-0106-0
- [56] Modlich, U. and Baum, C. (2009). "Preventing and exploiting the oncogenic potential of integrating gene vectors". *J Clin Invest*, 119, 755-758. DOI:10.1172/jci38831
- [57] Schlimgen, R., Howard, J., Wooley, D., *et al.* (2016). "Risks Associated With Lentiviral Vector Exposures and Prevention Strategies". *J Occup Environ Med*, 58, 1159-1166. DOI:10.1097/jom.0000000000000879
- [58] Oldham, R.A.A., Berinstein, E.M. and Medin, J.A. (2015). "Lentiviral Vectors in Cancer Immunotherapy". *Immunotherapy*, 7, 271-284. DOI:10.2217/imt.14.108
- [59] Fang, E., He, G., Chang, Y., *et al.* (2025). "Application Advances of Lentiviral Vectors: From Gene Therapy to Vaccine Development". *Molecular Biotechnology*. DOI:10.1007/s12033-025-01472-y
- [60] Ott, P.A., Hu, Z., Keskin, D.B., *et al.* (2017). "An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma". *Nature*, 547, 217-221. DOI:10.1038/nature22991
- [61] Sahin, U., Derhovannessian, E., Miller, M., *et al.* (2017). "Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer". *Nature*, 547, 222-226. DOI:10.1038/nature23003
- [62] *A Phase 1a/1b Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of RO7198457 as a Single Agent and in Combination With Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tumors*, N.S.E. Bio, Editor. 2017.
- [63] Jiang, X.T. and Liu, Q. (2023). "mRNA vaccination in breast cancer: current progress and future direction". *J Cancer Res Clin Oncol*, 149, 9435-9450. DOI:10.1007/s00432-023-04805-z
- [64] Haghmorad, D., Eslami, M., Orooji, N., *et al.* (2025). "mRNA vaccine platforms: linking infectious disease prevention and cancer immunotherapy". *Front Bioeng Biotechnol*, 13, 1547025. DOI:10.3389/fbioe.2025.1547025
- [65] Katopodi, T., Petanidis, S., Grigoriadou, E., *et al.* (2024). "Immune Specific and Tumor-Dependent mRNA Vaccines for Cancer Immunotherapy: Reprogramming Clinical Translation into Tumor Editing Therapy". *Pharmaceutics*, 16, 455. DOI:10.3390/pharmaceutics16040455
- [66] Sahin, U. and Türeci, Ö. (2018). "Personalized vaccines for cancer immunotherapy". *Science*, 359, 1355-1360. DOI:10.1126/science.aar7112
- [67] Rossin, A. and Peruzzini, M. (2016). "Ammonia-Borane and Amine-Borane Dehydrogenation Mediated by Complex Metal Hydrides". *Chemical Reviews*, 116, 8848-8872. DOI:10.1021/acs.chemrev.6b00043
- [68] Gote, V., Bolla, P.K., Kommineni, N., *et al.* (2023). "A Comprehensive Review of mRNA Vaccines". *Int J Mol Sci*, 24. DOI:10.3390/ijms24032700
- [69] Casmil, I.C., Bathula, N.V., Huang, C., *et al.* (2025). "Alphaviral backbone of self-amplifying RNA enhances protein expression and immunogenicity against SARS-CoV-2 antigen". *Mol Ther*, 33, 514-528. DOI:10.1016/j.ymthe.2024.12.055
- [70] Bathula, N.V., Friesen, J.J., Casmil, I.C., *et al.* (2024). "Delivery vehicle and route of administration influences self-amplifying RNA biodistribution, expression kinetics, and reactogenicity". *J Control Release*, 374, 28-38. DOI:10.1016/j.jconrel.2024.07.078
- [71] Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., *et al.* (2018). "mRNA vaccines — a new era in vaccinology". *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, 261-279. DOI:10.1038/nrd.2017.243

- [72] Blakney, A.K., Ip, S. and Geall, A.J. (2021). "An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development". *Vaccines*, 9, 97.
- [73] Casmil, I.C., Jin, J., Won, E.J., *et al.* (2025). "The advent of clinical self-amplifying RNA vaccines". *Mol Ther*, 33, 2565-2582. DOI:10.1016/j.ymthe.2025.03.060
- [74] Hou, X., Zaks, T., Langer, R., *et al.* (2021). "Lipid nanoparticles for mRNA delivery". *Nature Reviews Materials*, 6, 1078-1094. DOI:10.1038/s41578-021-00358-0
- [75] Wang, J., Ding, Y., Chong, K., *et al.* (2024). "Recent Advances in Lipid Nanoparticles and Their Safety Concerns for mRNA Delivery". *Vaccines (Basel)*, 12. DOI:10.3390/vaccines12101148
- [76] Cheng, N., Watkins-Schulz, R., Junkins, R.D., *et al.* (2018). "A nanoparticle-incorporated STING activator enhances antitumor immunity in PD-L1-insensitive models of triple-negative breast cancer". *JCI Insight*, 3. DOI:10.1172/jci.insight.120638
- [77] Jurtz, V., Paul, S., Andreatta, M., *et al.* (2017). "NetMHCpan-4.0: Improved Peptide-MHC Class I Interaction Predictions Integrating Eluted Ligand and Peptide Binding Affinity Data". *J Immunol*, 199, 3360-3368. DOI:10.4049/jimmunol.1700893
- [78] Wu, J., Wang, W., Zhang, J., *et al.* (2019). "DeepHLApan: A Deep Learning Approach for Neoantigen Prediction Considering Both HLA-Peptide Binding and Immunogenicity". *Front Immunol*, 10, 2559. DOI:10.3389/fimmu.2019.02559
- [79] O'Donnell, T.J., Rubinsteyn, A. and Laserson, U. (2020). "MHCflurry 2.0: Improved Pan-Allele Prediction of MHC Class I-Presented Peptides by Incorporating Antigen Processing". *Cell Syst*, 11, 42-48.e47. DOI:10.1016/j.cels.2020.06.010
- [80] Yuan, J., Xu, X., Sun, Z.Y., *et al.* (2025). "EpiMII: Integrating Structure and Graph Neural Networks for MHC-II Epitope and Neoantigen Design". *bioRxiv*. DOI:10.1101/2025.04.29.651031
- [81] Cui, H., Wang, C., Maan, H., *et al.* (2024). "scGPT: toward building a foundation model for single-cell multi-omics using generative AI". *Nat Methods*, 21, 1470-1480. DOI:10.1038/s41592-024-02201-0
- [82] Olawade, D.B., Clement David-Olawade, A., Adereni, T., *et al.* (2025). "Integrating AI into Cancer Immunotherapy-A Narrative Review of Current Applications and Future Directions". *Diseases*, 13. DOI:10.3390/diseases13010024
- [83] Zhang, H., Zhang, L., Lin, A., *et al.* (2023). "Algorithm for optimized mRNA design improves stability and immunogenicity". *Nature*, 621, 396-403. DOI:10.1038/s41586-023-06127-z
- [84] Dolgin, E. (2023). "'Remarkable' AI tool designs mRNA vaccines that are more potent and stable". *Nature*. DOI:10.1038/d41586-023-01487-y
- [85] Gordon, B. and Gadi, V.K. (2020). "The Role of the Tumor Microenvironment in Developing Successful Therapeutic and Secondary Prophylactic Breast Cancer Vaccines". *Vaccines (Basel)*, 8. DOI:10.3390/vaccines8030529
- [86] Imani, S., Farghadani, R., Roozitalab, G., *et al.* (2025). "Reprogramming the breast tumor immune microenvironment: cold-to-hot transition for enhanced immunotherapy". *J Exp Clin Cancer Res*, 44, 131. DOI:10.1186/s13046-025-03394-8
- [87] Zhang, Z., Li, M., Zhang, L., *et al.* (2025). "Promising future of breast cancer vaccine asking for multidisciplinary collaboration: a literature review". *Front Cell Dev Biol*, 13, 1578883. DOI:10.3389/fcell.2025.1578883
- [88] Ciringione, A. and Rizzi, F. (2025). "Facing the Challenge to Mimic Breast Cancer Heterogeneity: Established and Emerging Experimental Preclinical Models Integrated with Omics Technologies". *International Journal of Molecular Sciences*, 26, 4572.
- [89] Xiong, X., Zheng, L.-W., Ding, Y., *et al.* (2025). "Breast cancer: pathogenesis and treatments". *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 49. DOI:10.1038/s41392-024-02108-4
- [90] Fumagalli, C. and Barberis, M. (2021). "Breast Cancer Heterogeneity". *Diagnostics (Basel)*, 11. DOI:10.3390/diagnostics11091555
- [91] Al-Hawary, S.I.S., Saleh, E.A.M., Mamajanov, N.A., *et al.* (2023). "Breast cancer vaccines; A comprehensive and updated review". *Pathol Res Pract*, 249, 154735. DOI:10.1016/j.prp.2023.154735
- [92] Pounraj, S., Chen, S., Ma, L., *et al.* (2024). "Targeting Tumor Heterogeneity with Neoantigen-Based Cancer Vaccines". *Cancer Res*, 84, 353-363. DOI:10.1158/0008-5472.Can-23-2042
- [93] McDonald, K.A., Kawaguchi, T., Qi, Q., *et al.* (2019). "Tumor Heterogeneity Correlates with Less Immune Response and Worse Survival in Breast Cancer Patients". *Ann Surg Oncol*, 26, 2191-2199. DOI:10.1245/s10434-019-07338-3
- [94] Li, Y., Lu, J., Gao, X., *et al.* (2025). "NanoAlum based delivery system to formulate in-situ vaccine for personalized breast cancer immunotherapy". *Nano Research*. DOI:10.26599/NR.2025.94907642
- [95] Liang, J. and Zhao, X. (2021). "Nanomaterial-based delivery vehicles for therapeutic cancer vaccine development". *Cancer Biol Med*, 18, 352-371. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0004
- [96] Krishnamachari, Y., Geary, S.M., Lemke, C.D., *et al.* (2011). "Nanoparticle delivery systems in cancer vaccines". *Pharm Res*, 28, 215-236. DOI:10.1007/s11095-010-0241-4
- [97] Duan, L.J., Wang, Q., Zhang, C., *et al.* (2022). "Potentialities and Challenges of mRNA Vaccine in Cancer Immunotherapy". *Front Immunol*, 13, 923647. DOI:10.3389/fimmu.2022.923647
- [98] Cuzzubbo, S., Mangsbo, S., Nagarajan, D., *et al.* (2020). "Cancer Vaccines: Adjuvant Potency, Importance of Age, Lifestyle, and Treatments". *Front Immunol*, 11, 615240. DOI:10.3389/fimmu.2020.615240