

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.001

· 专家论坛 ·

基于HLA-E功能特点的肿瘤免疫治疗新策略

曹朔文, 刘丹[▲], 施明(徐州医科大学 江苏省肿瘤生物治疗研究所, 江苏 徐州 221002)



刘丹 博士、副教授、硕士生导师, 江苏省研究型医院学会CAR-T细胞与免疫治疗专业委员会委员。主要从事肿瘤的靶向和免疫治疗及其耐药机制、基因编辑与CAR-T细胞治疗等研究, 发现了肾上腺素信号能通过调控原癌蛋白HER2的表达及分子加工促进肿瘤细胞的恶性增殖及对靶向药物的耐药, 通过增加AIM2介导的IL-1释放促进巨噬细胞对CAR-T细胞的抑制效应, 以及对这两调控路径的干预策略。先后主持国家自然科学基金面上项目和青年基金等多项研究, 相关研究结果以第一或通信作者身份在 *J Immunother Cancer*, *Oncogene*, *J Pathol* 等杂志发表SCI收录论文16篇, 参编外文学术专著1部、译著2部。获得国家发明专利授权3项。2012年获河北省优秀硕士学位论文, 2015年获中国病理生理学大会青年优秀论文二等奖, 2017年获北京市免疫学会学术年会青年优秀论文奖。



施明 博士、教授、博士生导师, 肿瘤生物治疗国家地方联合工程实验室副主任、江苏省肿瘤生物治疗工程实验室主任, 入选江苏省双创人才及江苏省特聘医学专家。兼任中国医药生物技术协会临床应用专业委员会委员、中国病理生理学学会免疫学专业委员会委员、中国生理学会应用生理学专业委员会委员、中华医学会医学细胞生物学会青年委员会委员、江苏省研究型医院学会CAR-T细胞与免疫治疗专业委员会委员等。主要从事神经信号调控肿瘤恶性进展机制和肿瘤免疫治疗的研究, 先后主持国家自然科学基金面上项目等多项课题研究, 以第一或通信作者身份发表SCI收录论文28篇。参编外文学术专著2部、译著2部。获国家发明专利授权4项。近期开展CAR-T细胞研发并参与多项临床应用研究, 相关结果发表于 *J Clin Oncol*, *Lancet Haematol*, *Am J Hematol* 等国际知名学术期刊。曾获军队科技进步一等奖和三等奖各1项、中国抗癌协会科技三等奖1项。指导研究生获得2021年度江苏省优秀硕士学位论文。

[摘要] 人类白细胞抗原-E(HLA-E)在多种肿瘤中呈高表达, 其与肿瘤患者预后的关系呈现肿瘤类型依赖性。HLA-E主要通过NK细胞或T细胞上的激活性(NKG2C)或抑制性(NKG2A)受体结合, 在调控抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用。基于此, 靶向HLA-E/NKG2A以阻断HLA-E与NKG2A的相互作用或抑制HLA-E表达, 有望成为增强抗肿瘤免疫应答的新策略。鉴于HLA-E的功能特点设计增强型或通用型的T/NK细胞过继免疫疗法, 有望提高过继免疫细胞疗法的治疗效果, 具有良好的研发和临床应用前景。如何将靶向HLA-E或NKG2A的疗法与其他免疫疗法有效联合, 实现更精准的免疫治疗以提高临床治疗效果是目前该方面研发和应用需要解决的难题之一。

[关键词] 人类白细胞抗原-E; 肿瘤; NKG2A; 免疫检查点; 免疫治疗; 过继性细胞治疗

[中图分类号] R730.51; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)05-0383-08

Novel strategies of tumor immunotherapy based on the functional features of HLA-E

CAO Shuowen, LIU Dan[▲], SHI Ming (Cancer Biotherapy Institute of Jiangsu Province, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu, China)

[Abstract] Human leukocyte antigen-E (HLA-E) is highly expressed in many kinds of cancer and associated with the prognosis of patients in a cancer-type-dependent manner. HLA-E plays an important anti-tumor immunomodulatory role mainly by binding to activating receptor (NKG2C) or inhibitory receptor (NKG2A) on NK cells or T cells. Based on this, targeting HLA-E/NKG2A to block the interaction of HLA-E with NKG2A or inhibit HLA-E expression may be one of the promising strategies for augmenting anti-tumor

[基金项目] 国家自然科学基金面上资助项目(No. 81972719, No. 81773258, No. 81773086); 江苏省大学生创新创业训练计划基金资助项目(No. 202010313022Z)

[作者简介] 曹朔文(1999—), 女, 本科生, 主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: caoshuowen@163.com

[通信作者] 施明, E-mail: sm200@sohu.com; 刘丹, E-mail: liudan_bd@sina.com。▲为共同通信作者

immune response. Based on the functional features of HLA-E, developing enhanced or universal engineered-T/NK cells adoptive cellular immunotherapies has the potential of enhancing the therapeutic effects of adoptive cellular immunotherapies, with good prospects in research and clinical application. How to effectively combine the strategy of targeting HLA-E/NKG2A with other immune therapies for more precise immunotherapy and better clinical therapeutic effects remains one of the challenges in the research and application of anti-tumor immunotherapies.

[Key words] human leukocyte antigen-E(HLA-E); tumor; NKG2A; immune checkpoint; immunotherapy; adoptive cellular immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(5): 383-390. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.001]

人类白细胞抗原-E(human leukocyte antigen-E, HLA-E)基因位于第6号染色体短臂(6p21.3)。约99%的人类个体中,有两个等位基因编码HLA-E,即HLA-E*01:01和HLA-E*01:03^[1]。在几乎所有组织细胞中均可检测到HLA-E mRNA的表达。HLA-E在内皮细胞、T细胞、B细胞、单核细胞和巨噬细胞等细胞中表达水平较高。HLA-E的 α 链胞外区与 $\beta 2$ 微球蛋白以非共价键结合,形成完整的HLA-E复合物。HLA-E属于非经典HLA I类分子,其主要的配体是NKG2A/CD94或NKG2C/CD94复合体(图1)^[2]。NKG2A和NKG2C是NKG2家族中的成员,表达于NK细胞、NKT细胞和CD8⁺T细胞。HLA-E与NKG2A/CD94或NKG2C/CD94复合体结合可以抑制或激活NK细胞和T细胞(图1)^[3-4]。由于HLA-E的功能特点,HLA-E及其受体逐渐已成为肿瘤免疫治疗的热门靶点。本文系统介绍该领域的研究进展,以期开发肿瘤免疫治疗新策略提供思路。

1 HLA-E可用作肿瘤患者预后标志物

有研究表明,HLA-E在某些类型的肿瘤(包括脑胶质瘤、胰腺癌、肉瘤和非霍奇金淋巴瘤等)组织中呈高表达,且与患者的预后相关。

1.1 HLA-E高表达与肿瘤患者不良预后的相关性呈现肿瘤类型依赖性

在低级别脑胶质瘤患者中,肿瘤组织高表达HLA-E的患者,其总生存(OS)率和疾病无进展生存(PFS)率显著降低^[5]。HIRAOKA等^[6]检测了243例胰腺导管腺癌组织样本发现,肿瘤组织低表达HLA-E的患者的中位OS和PFS分别为36和12个月,而HLA-E高表达患者的这两个指标仅为12和6个月。一项关于子宫内膜癌的研究^[7]发现,肿瘤组织高表达HLA-E患者的中位OS是50个月,仅为低表达患者的一半。编码HLA-E等位基因HLA-E*01:01和HLA-E*01:03在人群中出现的频率几乎相同,但这两个等位基因编码的蛋白产物存在1个氨基酸的差异,即HLA-E*01:01中第107位的精氨酸在HLA-E*01:03中为甘氨酸,这使HLA-E*01:03编码的HLA-E具有更强的稳定性和更高的表达水平^[8]。WAGNER等^[9]检测了280例侵袭性B细

胞非霍奇金淋巴瘤患者的基因型发现,在治疗后完全缓解(CR)的患者中仅有16.43%携带HLA-E*01:03等位基因,提示HLA-E的表达水平与非霍奇金淋巴瘤患者预后相关。

1.2 HLA-E高表达与肿瘤患者的良好预后呈正相关

亦有研究发现,HLA-E高表达与某些类型的肿瘤患者的良好预后呈正相关。WANG等^[10]应用TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库分析了260例肉瘤样本和2例对照组织样本的RNA测序数据后发现,与HLA-E低表达患者相比,HLA-E高表达患者的生存率显著升高(100个月的生存率为43% vs 30%)。而且,HLA-E的高表达与肿瘤组织中B细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞的浸润水平呈正相关。此外,有研究^[11]报道,肿瘤组织高表达HLA-E的中、晚期食管鳞状细胞癌患者的平均生存时间为28.6个月,较HLA-E低表达患者的平均生存时间(15.3个月)显著延长。

1.3 HLA-E可能成为预判PD-1/PD-L1抑制剂疗效的标志物

抗PD-1/PD-L1的治疗性抗体是肿瘤免疫治疗研究的代表性成就之一,已广泛用于多种肿瘤的临床治疗^[12]。有研究提示,HLA-E可能影响抗PD-1/PD-L1抗体的疗效,如HAMID等^[13]报道,HLA-E与NKG2A/CD94复合体的相互作用可抑制肿瘤微环境中PD-1^{hi} T细胞的活性,而这群细胞是抗PD-1抗体发挥疗效的关键。ZHANG等^[14]在临床前研究模型中发现,敲除HLA-E可增加肿瘤微环境中CD8⁺T/Treg的比例,并增强抗PD-1抗体治疗某些特定类型肿瘤的疗效。HLA-E能否成为预判抗PD-1/PD-L1治疗疗效的标志物仍有待进一步深入研究。

2 HLA-E具有调控抗肿瘤免疫应答的功能

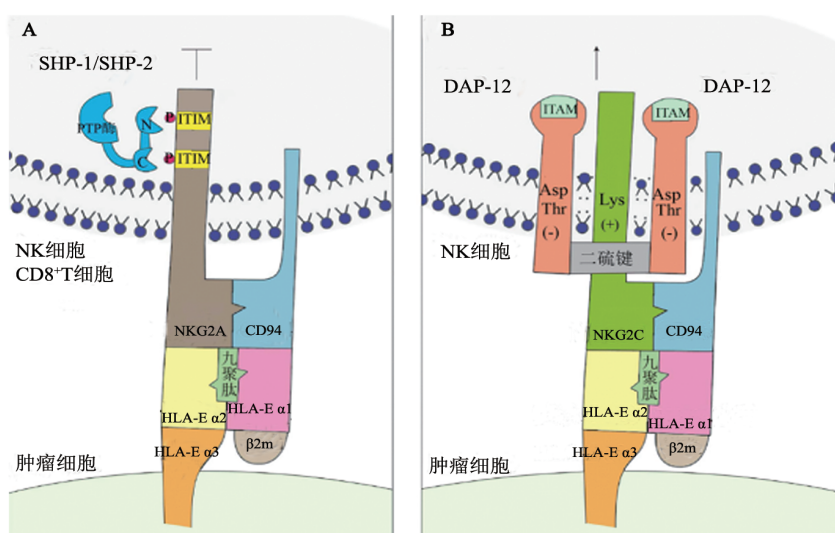
HLA-E主要通过与其NK细胞或T细胞上的激活性(NKG2C)或抑制性(NKG2A)受体结合,在调控抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用。

2.1 HLA-E通过NKG2A/SHP-1或NKG2C/DAP12信号轴调控NK细胞功能

NK细胞是固有免疫系统的重要组成部分,也是

机体抗肿瘤免疫应答的重要力量。有研究^[15]应用多种技术筛选对NK细胞杀伤更为敏感的肿瘤细胞类型,结果显示,HLA-E低表达是对NK细胞杀伤敏感的肿瘤细胞的特征之一,表明HLA-E在调控NK细胞抗肿瘤活性中发挥重要作用。NK细胞表面表达多种抑制性受体和激活性受体,这些受体的共同作用决定了NK细胞的功能状态^[16]。HLA-E可与NK细胞的抑制性受体NKG2A/CD94结合,亦可与NK细胞的激活性受体NKG2C/CD94结合^[2]。有研究^[4]表明,HLA-E与NKG2C/CD94结合的亲和力仅为与NKG2A/CD94亲和力的1/6,而且HLA-E/NKG2C相互作用对于HLA-E提呈结合的抗原多肽的选择条件更为严苛。因此,多数情况下HLA-E主要与NKG2A/CD94结合。NKG2A胞内段含有

2个免疫受体酪氨酸抑制性模体(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM),NKG2A/CD94与HLA-E/抗原多肽复合物结合后,可诱导蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-1被招募至NKG2A胞内域的ITIM附近,使通路上游和下游的信号分子发生去磷酸化反应,从而抑制NK细胞活化^[17]。但是,在某些特定条件下,NK细胞高表达NKG2C/CD94^[18],HLA-E可通过结合NKG2C/CD94复合物招募含有免疫受体酪氨酸激活性模体(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)的适配器分子DAP12,2个DAP12蛋白在胞外通过二硫键偶联为二聚体,在穿膜域与NKG2C通过正负电荷等作用联结(图1),促进NK细胞活化^[3]。



A:HLA-E与NKG2A/CD94结合;B:HLA-E与NKG2C/CD94结合
图1 HLA-E与NKG2A或NKG2C相互作用的结构示意图

2.2 HLA-E通过NKG2A信号调控T细胞功能

研究^[19]发现,抑制性受体NKG2A/CD94不仅在NK细胞上表达,也在T细胞上表达。NKG2A/CD94在CD8⁺T细胞上的表达受到微环境信号调控,外周血CD8⁺T细胞几乎不表达NKG2A/CD94,而相当一部分肿瘤浸润的CD8⁺T细胞表达NKG2A/CD94,这群T细胞通常表现为高度成熟表型,具有抗肿瘤活性^[13],HLA-E与NKG2A/CD94相互作用在T细胞抗肿瘤活性调控中发挥重要作用^[20-21]。COURAU等^[22]应用结肠癌肿瘤细胞球和免疫细胞的体外共培养模型研究发现,肿瘤细胞通过上调HLA-E的表达以抵抗CD8⁺T细胞的杀伤,阻断NKG2A可显著增加CD8⁺T细胞对结肠癌细胞的杀伤。MONTFOORT等^[23]研究发现,敲除小鼠Qa-1b基因(HLA-E的同源基因)可显著增强在体CD8⁺T细胞的抗肿瘤活性。基于临床样本研究^[13-24]发现,HLA-E与NKG2A/CD94相互作用可能抑制肿瘤浸润性T细胞

的抗肿瘤功能。HAMID等^[13]报道,在胃肠道肿瘤中HLA-E与CD94/NKG2A相互作用,通过抑制IL-2受体依赖T细胞的增殖、抑制抗肿瘤细胞毒活性及细胞因子表达,从而影响T细胞的生存能力,抑制其抗肿瘤活性。HLA-E影响T细胞抗肿瘤活性的机制仍有待深入探索。

3 HLA-E在抗肿瘤免疫治疗中的应用

鉴于HLA-E/NKG2A通路在抗肿瘤免疫中的重要调控作用,有学者^[19,25]提出HLA-E/NKG2A是重要的“固有免疫检查点”或“肿瘤微环境检查点”。目前,许多研究以HLA-E或NKG2A为靶点开发了多种治疗策略(图2)。

3.1 靶向HLA-E的免疫治疗

以HLA-E为靶点的治疗策略主要包括:(1)靶向HLA-E以阻断HLA-E与NKG2A的相互作用;(2)抑制

HLA-E的表达水平。

HLA I类分子家族成员的同源性较高,因而开发HLA-E特异性抗体具有一定的难度。RAVINDRANATH等^[21]研发了特异性识别HLA-E的单克隆抗体(TFL-033),该抗体不与HLA I类分子家族其他成员结合,包括HLA-A、HLA-B和HLA-Cw。TFL-033识别的抗原表位位于HLA-E胞外域的α1和α2螺旋,该区域是HLA-E与NKG2A/CD94相互作用的关键位点。实验研究结果表明,TFL-033可阻断HLA-E和NKG2A/CD94之间的相互作用,促进CD8⁺T细胞的增殖。最近,YANG等^[26]开发了靶向HLA-E的多肽,该多肽能以高亲和力结合高表达HLA-E的多发性骨髓瘤细胞。靶向HLA-E抗体及多肽的后续研发进展值得期待。

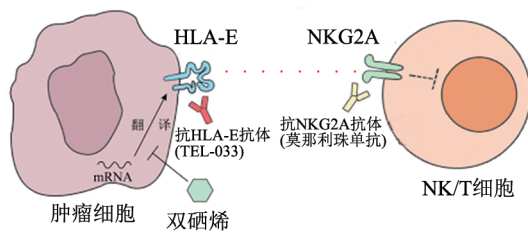


图2 以HLA-E或NKG2A为靶点的肿瘤免疫治疗策略

抑制HLA-E表达也是增强抗肿瘤免疫应答的策略之一。有研究^[27]报道,亚硒酸盐可能通过增强胞内氧化应激反应,在翻译水平抑制肿瘤细胞HLA-E的表达。有研究者^[28]将化疗药物培美曲塞与含胞嘧啶的二硒化合物(Cyt-SeSe-Cyt)通过氢键连接形成自组装体,γ射线可在肿瘤局部诱导该组装体氢键断裂,释放培美曲塞;同时,二硒化物可被氧化成硒酸,抑制肿瘤细胞HLA-E的表达,激活NK细胞的抗肿瘤免疫应答。该策略在动物模型中表现出较好的抗肿瘤活性。

3.2 靶向NKG2A的免疫治疗

2018年12月,CeIl杂志发表了2篇背靠背的研究论文,报道应用靶向NKG2A的抗体阻断NKG2A/CD94与HLA-E间的相互作用,可促进CD8⁺T细胞或NK细胞的抗肿瘤活性^[17,23]。CeIl杂志配发评论指出,NKG2A是新型免疫检查点分子,靶向NKG2A的免疫治疗具有良好的发展前景^[29]。有研究者^[30]研发了靶向NKG2A的人源化抗体莫那利珠单抗(monalizumab),当NKG2A⁺NK细胞与HLA-E⁺靶细胞共孵育时,莫那利珠单抗可促进NK细胞的脱颗粒反应及细胞因子释放。体内外实验结果^[31]表明,莫那利珠单抗可显著增强NK细胞对多发性骨髓瘤细胞的杀伤活性。但是,在临床试验中,莫那利珠单抗单独使用的疗效并不理想。GALOT等^[32]报道了一项莫那利珠单抗治疗复发/转移头颈部鳞状细胞癌患者的II期临床试验结果,共25例患者入组,给药剂量10 mg/kg,每2周静脉给药一次;治疗16周后,没有患者出现客观反应,6例(23%)患者疾病稳定。莫那利珠单抗在另一项治疗妇科肿瘤的临床试验中疗效也不理想^[33]。

然而,莫那利珠单抗与其他药物联合应用则显示了较好的应用前景^[34-35](图3)。在临床前研究中,莫那利珠单抗与西妥昔单抗(抗EGFR抗体)、德瓦鲁单抗(durvalumab,抗PD-L1抗体)或溶瘤病毒联合治疗肿瘤,展现了良好的治疗效果^[17,36]。一项莫那利珠单抗联合西妥昔单抗(治疗头颈部鳞状细胞癌)的II期临床试验纳入的26例患者中,1例患者病灶消失、8例患者为部分应答(PR)、14例疾病稳定,只有3例病情进展(其中1例患者于治疗第8周死亡)。这一结果优于西妥昔单抗治疗头颈部鳞状细胞癌的历史数据^[17]。莫那利珠单抗与德瓦鲁单抗联合治疗转移性微卫星稳定型结直肠癌及头颈部鳞状细胞癌的临床试验(NCT02671435、NCT03088059)正在进行中,其结果值得期待。

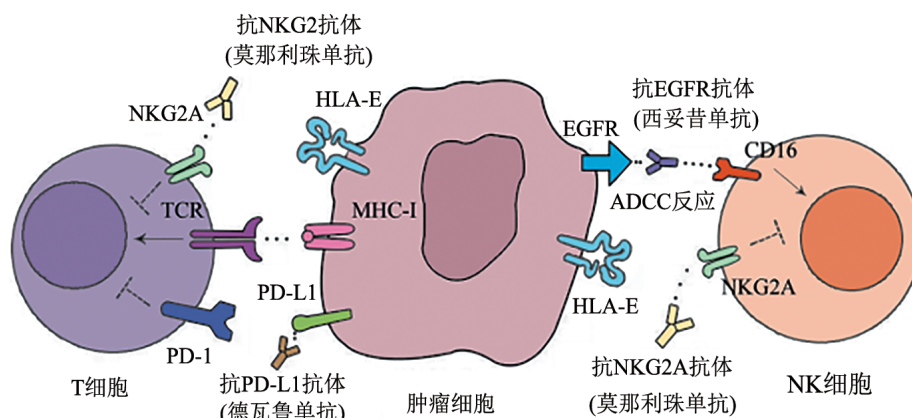
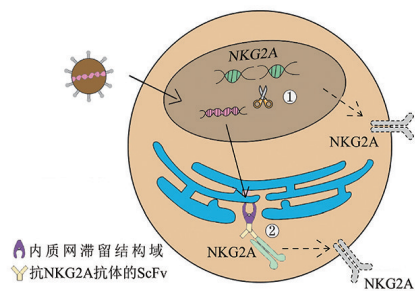


图3 以HLA-E/NKG2A为靶点的联合治疗策略

3.3 基于HLA-E/NKG2A信号轴优化过继性免疫细胞治疗策略

3.3.1 增强过继性免疫细胞的抗肿瘤活性 以NK细胞或T细胞为基础的过继性细胞治疗是肿瘤免疫治疗的重要策略之一。鉴于NKG2A在NK细胞和T细胞活化中的负调控作用,通过特异性降低NKG2A的表达水平,可能获得具有更强抗肿瘤功能的NK细胞或T细胞。目前,降低NKG2A表达水平的策略主要包括靶向NKG2A的内质网滞留技术和基因编辑技术(图4)。KAMIYA等^[37]研发了靶向NKG2A的内质网滞留技术,将抗NKG2A抗体的单链可变区(ScFv)片段与内质网滞留模体相联后形成融合蛋白,后者可在细胞内特异性结合NKG2A并使其滞留于内质网;该团队将编码这一融合蛋白的基因序列装载于逆转录病毒载体,用其感染NK细胞,使该融合蛋白在NK细胞中得以表达;流式细胞术分析结果显示,该策略可有效地将NKG2A滞留于内质网并显著降低NKG2A在NK细胞表面的表达水平;体内外实验结果显示,靶向NKG2A的内质网滞留技术可显著增强NK细胞对HLA-E高表达肿瘤细胞的杀伤效应。 $\gamma\delta$ 2T细胞是 $\gamma\delta$ T细胞的一个亚群,可实现同种异体输注,在肿瘤免疫治疗中具有良好的应用前景^[38]。有研究^[39]发现,表达NKG2A的 $\gamma\delta$ 2T细胞具有更好的抗肿瘤特性,以基因编辑技术敲除NKG2A可进一步增强 $\gamma\delta$ 2T细胞清除HLA-E高表达肿瘤细胞的能力。上述策略能否成功应用于肿瘤患者的临床治疗值得期待。



①:基因编辑技术;②:内质网滞留技术

图4 降低细胞表面NKG2A表达的策略

3.3.2 优化通用型CAR-T/NK细胞 通用型CAR-T或CAR-NK细胞具有可实现同种异体输注、可批量生产、成本低和可货架化等优点,是目前细胞治疗药物领域的热门研究方向。为防止通用型CAR-T或CAR-NK细胞被患者T细胞攻击和清除,研究者应用基因编辑技术敲除上述细胞的MHC I^[40-41]。但某些情况下,缺失MHC I表达的异体CAR-T细胞或CAR-NK细胞可能引起患者体内NK细胞的攻击,从而不能在患者体内

存活并发挥治疗作用(图5)。

鉴于HLA-E具有抑制NK细胞活化的功能,有研究者^[42]开发了一种包含HLA-E和 β -2微球蛋白(beta-2-microglobulin, B2M)的融合蛋白,应用基因工程技术将编码该融合蛋白的基因敲入至B2M基因座,实现HLA-E-B2M融合蛋白在多能干细胞中表达,该策略可有效阻止NK细胞对异体多能干细胞的清除(图6)。GUO等^[43]在通用型CAR-T细胞中过表达突变型B2M-HLA-E(Mbe)融合蛋白,体外实验结果显示,该策略可有效抑制NK细胞对通用型CAR-T细胞的攻击。HOERSTER等^[44]在敲除MHC I类分子表达的NK细胞中过表达含有HLA-E和B2M的融合蛋白,所产生的NK细胞不会被同种异体T细胞或NK细胞攻击,而且,过表达HLA-E融合蛋白不影响工程化NK细胞对急性髓系白血病细胞的杀伤活性。

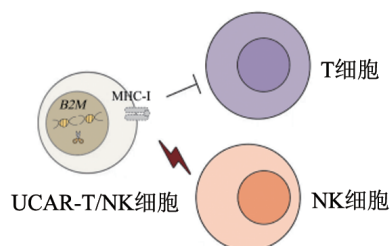


图5 通过敲除B2M构建通用型CAR-T/NK(UCAR-T/NK)细胞的策略

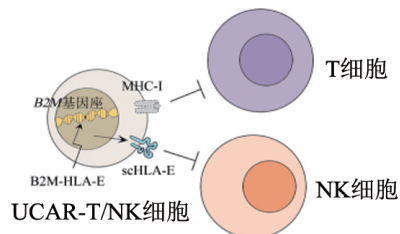


图6 通过敲入HLA-E-B2M融合蛋白基因构建UCAR-T/NK的策略

4 存在问题及其解决思路

目前,抑制HLA-E表达水平的双硫烯、抗HLA-E抗体都处于临床前研究阶段。抗NKG2A抗体已进入临床试验阶段,但其单独使用的疗效有限。借鉴CTLA-4和PD-1/PD-L1的研究历史与经验^[45-46],寻找预测患者对HLA-E/NKG2A抑制剂响应的生物标志物,实现对患者的精准选择,将成为未来靶向HLA-E/NKG2A免疫治疗的重要研究方向。

HLA-E/NKG2A被称为“固有免疫检查点”,其抑制剂与“获得性免疫检查点”(如PD-1/PD-L1)抑制剂在激活抗肿瘤免疫应答中可能起到很好的互补效应。

目前,抗NKG2A抗体与抗PD-1/PD-L1抗体对头颈部鳞状细胞癌和结直肠癌联合治疗的临床试验正在进行并初步展示了令人鼓舞的结果。但这些结果还需要更大规模的临床试验加以验证,该联合治疗策略能否在其他类型肿瘤中取得良好疗效同样值得期待。探索以靶向HLA-E/NKG2A为基础的联合治疗策略发挥疗效的精确机制将有助于优化临床治疗方案,如精准选择患者和优化给药剂量、顺序及频次等。联合治疗诱发不良反应的机制及解决方案亦是该领域未来研究的重要方向之一。

以T细胞或NK细胞为基础的过继性免疫细胞疗法是肿瘤免疫治疗的重要发展方向^[47-48,16]。如何增强以CAR-T细胞为代表的免疫细胞疗法的疗效一直是该领域的研究热点。在CAR-T细胞中抑制或敲除特定免疫应答负调控分子可显著增强其抗肿瘤活性,例如孤儿核受体NR4A(nuclear receptor subfamily, 4 group A)^[49]、胸腺细胞选择相关高迁移率群盒蛋白(thymocyte selection associated high mobility group box, TOX)^[50]、Friend白血病病毒插入位点1(Friend leukemia virus integration-1, Fli-1)^[51]、腺苷A(2A)受体[adenosine (A2A) receptor, A2AR]^[52]、DNA甲基转移酶3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)^[53]、分化抑制因子3(inhibitory of differentiation 3, ID3)和核转录因子SOX4(SRY-box transcription factor 4)^[54]等。已有研究^[37,39]表明,应用基因编辑或内质网滞留技术敲除或降低NK和T细胞的NKG2A表达,可增强这些细胞的抗肿瘤免疫应答,该策略应用于CAR-T细胞以及其他免疫细胞疗法的有效性和安全性还需要进一步临床研究验证。HLA-E在通用型CAR-T细胞设计和研发中的应用也同样值得关注。这些研究将为研发更为理想的免疫细胞治疗药物提供新方向。

【参考文献】

- [1] GRANT E J, NGUYEN A T, LOBOS C A, *et al.* The unconventional role of HLA-E: The road less traveled[J]. *Mol Immunol*, 2020, 120: 101-112. DOI: 10.1016/j.molimm.2020.02.011.
- [2] PRAŠNIKAR E, PERDIH A, BORIŠEK J. All-atom simulations reveal a key interaction network in the HLA-E/NKG2A/CD94 immune complex fine-tuned by the nonameric peptide[J]. *J Chem Inf Model*, 2021, 61(7): 3593-3603. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00414.
- [3] PRASNIKAR E, PERDIH A, BORISEK J. Nonameric peptide orchestrates signal transduction in the activating HLA-E/NKG2C/CD94 immune complex as revealed by all-Atom simulations[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6670[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268078/>. DOI: 10.3390/ijms22136670.
- [4] ROLLE A, JAGER D, MOMBURG F. HLA-E peptide repertoire and dimorphism-centerpieces in the adaptive NK cell puzzle?[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2410[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199380/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02410.
- [5] WU Z, LIANG J, WANG Z, *et al.* HLA-E expression in diffuse glioma: relationship with clinicopathological features and patient survival[J/OL]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 59[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025409/>. DOI: 10.1186/s12883-020-01640-4.
- [6] HIRAOKA N, INO Y, HORI S, *et al.* Expression of classical human leukocyte antigen class I antigens, HLA-E and HLA-G, is adversely prognostic in pancreatic cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(8): 3057-3070. DOI: 10.1111/cas.14514.
- [7] BEN YAHIA H, BOUJELBENE N, BABAY W, *et al.* Expression analysis of immune-regulatory molecules HLA-G, HLA-E and IDO in endometrial cancer[J]. *Hum Immunol*, 2020, 81(6): 305-313. DOI: 10.1016/j.humimm.2020.03.008.
- [8] KANEVSKIY L, EROKHINA S, KOBYZEVA P, *et al.* Dimorphism of HLA-E and its disease association[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5496[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6862560/>. DOI: 10.3390/ijms20215496.
- [9] WAGNER B, DUHRSEN U, HUTTMANN A, *et al.* Genetic variants of the NKG2C/HLA-E receptor-ligand axis are determinants of progression-free survival and therapy outcome in aggressive B-Cell lymphoma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3429[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7699209/>. DOI: 10.3390/cancers12113429.
- [10] WANG J, GONG M, XIONG Z, *et al.* Immune-related prognostic genes signatures in the tumor microenvironment of sarcoma[J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18(3): 2243-2257. DOI: 10.3934/mbe.2021113.
- [11] XU Y F, DU X F, LI Z Y, *et al.* Lesion human leukocyte antigen-E is associated with favourable prognosis for patients with oesophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *J Int Med Res*, 2021, 49(10): 3000605211047278[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8504691/>. DOI: 10.1177/03000605211047278.
- [12] TOPALIAN S L, TAUBE J M, PARDOLL D M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J/OL]. *Science*, 2020, 367(6477): eaax0182[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789854/>. DOI: 10.1126/science.aax0182.
- [13] ABD HAMID M, WANG R Z, YAO X, *et al.* Enriched HLA-E and CD94/NKG2A interaction limits antitumor CD8⁺ tumor-infiltrating T lymphocyte responses[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(8): 1293-1306. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0885.
- [14] ZHANG X, SABIO E, KRISHNA C, *et al.* Qa-1 modulates resistance to anti-PD-1 immune checkpoint blockade in tumors with defects in antigen processing[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(6): 1076-1084. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0652.
- [15] SHEFFER M, LOWRY E, BEELEN N, *et al.* Genome-scale screens identify factors regulating tumor cell responses to natural killer cells [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(8): 1196-1206. DOI: 10.1038/s41588-021-00889-w.
- [16] MYERS J, MILLER J. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 85-100. DOI: 10.1038/s41571-020-0426-7.
- [17] ANDRÉ P, DENIS C, SOULAS C, *et al.* Anti-NKG2A mAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti-tumor immunity by unleashing both T and NK cells[J/OL]. *Cell*, 2018, 175(7): 1731-1743.e13 [2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC6292840/. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.014.
- [18] RÖLLE A, MEYER M, CALDERAZZO S, *et al.* Distinct HLA-E peptide complexes modify antibody-driven effector functions of adaptive NK cells[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(8): 1967-1976. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.069.
- [19] BORST L, VAN DER BURG S H, VAN HALL T. The NKG2A-HLA-E axis as a novel checkpoint in the tumor microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(21): 5549-5556. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2095.
- [20] GODFREY D I, LE NOURS J, ANDREWS D M, *et al.* Unconventional T cell targets for cancer immunotherapy[J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 453-473. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.009.
- [21] RAVINDRANATH M H, FILIPPONE E J, DEVARAJAN A, *et al.* Enhancing natural killer and CD8⁺T cell-mediated anticancer cytotoxicity and proliferation of CD8⁺T cells with HLA-E monospecific monoclonal antibodies[J]. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*, 2019, 38(2): 38-59. DOI: 10.1089/mab.2018.0043.
- [22] COURAU T, BONNEREAU J, CHICOTEAU J, *et al.* Cocultures of human colorectal tumor spheroids with immune cells reveal the therapeutic potential of MICA/B and NKG2A targeting for cancer treatment[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 74-89[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6417026/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0553-9.
- [23] MONTFOORT N V, BORST L, KORRER M J, *et al.* NKG2A blockade potentiates CD8⁺T cell immunity induced by cancer vaccines[J/OL]. *Cell*, 2018, 175(7): 1744-1755.e15[2022-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354585/>. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.028.
- [24] GIMENO L, GONZÁLEZ-LOZANO I, SOTO-RAMÍREZ M, *et al.* CD8⁺T lymphocytes are sensitive to NKG2A/HLA-E licensing interaction: role in the survival of cancer patients[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1986943[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8525952/>. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1986943.
- [25] LENTZ R, COLTON M, MITRA S, *et al.* Innate immune checkpoint inhibitors: The next breakthrough in medical oncology? [J/OL]. *Molecular cancer therapeutics*, 2021, 20(6): 961-974[2022-01-23]. <https://mct.aacrjournals.org/content/20/6/961.long>. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0041.
- [26] YANG Y, LIU Z, WANG H, *et al.* HLA-E binding peptide as a potential therapeutic candidate for high-risk multiple myeloma[J/OL]. *Frontiers in oncology*, 2021, 11: 670673[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8219970/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.670673.
- [27] ENQVIST M, NILSSONNE G, HAMMARFJORD O, *et al.* Selenite induces posttranscriptional blockade of HLA-E expression and sensitizes tumor cells to CD94/NKG2A-positive NK cells[J]. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3546-3554. DOI: 10.4049/jimmunol.1100610.
- [28] LI T Y, PAN S J, GAO S Q, *et al.* Diselenide-pemetrexed assemblies for combined cancer immuno-, radio-, and chemotherapies[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(7): 2700-2704. DOI: 10.1002/anie.201914453.
- [29] HAANEN J B, CERUNDOLO V. NKG2A, a new kid on the immune checkpoint block[J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1720-1722. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.048.
- [30] VAN HALL T, ANDRE P, HOROWITZ A, *et al.* Monalizumab: inhibiting the novel immune checkpoint NKG2A[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 263-273. DOI: 10.1186/s40425-019-0761-3.
- [31] TOGNARELLI S, WIRSCHING S, VON METZLER I, *et al.* Enhancing the activation and releasing the brakes: A double git strategy to improve NK cell cytotoxicity against multiple myeloma[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2743[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6277768/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02743.
- [32] GALOT R, LE TOURNEAU C, SAADA-BOUZID E, *et al.* A phase II study of monalizumab in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: The I1 cohort of the EORTC-HNCG-1559 UPSTREAM trial[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2021, 158: 17-26[2022-01-23]. [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(21\)00593-1/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(21)00593-1/fulltext). DOI: 10.1016/j.ejca.2021.09.003.
- [33] TINKER A V, HIRTE H W, PROVENCHER D, *et al.* Dose-ranging and cohort-expansion study of monalizumab (IPH2201) in patients with advanced gynecologic malignancies: a trial of the Canadian cancer trials group (CCTG): IND221[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20): 6052-6060. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0298.
- [34] SIVORI S, VACCA P, DEL ZOTTO G, *et al.* Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(5): 430-441. DOI: 10.1038/s41423-019-0206-4.
- [35] MINGARI M C, PIETRA G, MORETTA L. Immune checkpoint inhibitors: anti-NKG2A antibodies on board[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(2): 83-85. DOI: 10.1016/j.it.2018.12.009.
- [36] WANG Y, JIN J, LI Y, *et al.* NK cell tumor therapy modulated by UV-inactivated oncolytic herpes simplex virus type 2 and checkpoint inhibitors[J]. *Transl Res*, 2022, 240: 64-86. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.10.006.
- [37] KAMIYA T, SEOW S V, WONG D, *et al.* Blocking expression of inhibitory receptor NKG2A overcomes tumor resistance to NK cells [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 2094-2106. DOI: 10.1172/JCI123955.
- [38] ZHANG C, HU Y, XIAO W H, *et al.* Chimeric antigen receptor- and natural killer cell receptor-engineered innate killer cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2083-2100. DOI: 10.1038/s41423-021-00732-6.
- [39] CAZZETTA V, BRUNI E, TERZOLI S, *et al.* NKG2A expression identifies a subset of human $\gamma\delta$ 2 T cells exerting the highest antitumor effector functions[J/OL]. *Cell reports*, 2021, 37(3): 109871[2022-01-23]. [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(21\)01338-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124721013383%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(21)01338-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124721013383%3Fshowall%3Dtrue). DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109871.
- [40] LIN H, CHENG J, MU W, *et al.* Advances in universal CAR-T cell therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 744823[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8526896/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744823.
- [41] YILMAZ A, CUI H, CALIGIURI M, *et al.* Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy [J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 168[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720606/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00998-9.
- [42] GORNALUSSE G, HIRATA R, FUNK S, *et al.* HLA-E-expressing

- pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells[J/OL]. *Nature biotechnology*, 2017, 35(8): 765-772[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548598/>. DOI: 10.1038/nbt.3860.
- [43] GUO Y, XU B, WU Z, *et al.* Mutant B2M-HLA-E and B2M-HLA-G fusion proteins protects universal chimeric antigen receptor-modified T cells from allogeneic NK cell-mediated lysis[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(10): 2513-2521. DOI: 10.1002/eji.202049107.
- [44] HOERSTER K, UHRBERG M, WIEK C, *et al.* HLA class I knockout converts allogeneic primary NK cells into suitable effectors for "Off-the-Shelf" immunotherapy[J/OL]. *Fron Immunol*, 2020, 11: 586168 [2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7878547/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.586168.
- [45] DOROSHOW D B, BHALLA S, BEASLEY M B, *et al.* PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 345-362. DOI: 10.1038/s41571-021-00473-5.
- [46] CAMIDGE D R, DOEBELE R C, KERR K M. Comparing and contrasting predictive biomarkers for immunotherapy and targeted therapy of NSCLC[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6): 341-355. DOI: 10.1038/s41571-019-0173-9.
- [47] BRITTEN C M, SHALABI A, HOOS A. Industrializing engineered autologous T cells as medicines for solid tumours[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6): 476-488. DOI: 10.1038/s41573-021-00175-8.
- [48] MASKALENKO N A, ZHIGAREV D, CAMPBELL K S. Harnessing natural killer cells for cancer immunotherapy: dispatching the first responders[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022[2022-03-25]. <https://www.nature.com/articles/s41573-022-00413-7>. DOI: 10.1038/s41573-022-00413-7.
- [49] CHEN J, LÓPEZ-MOYADO I F, SEO H, *et al.* NR4A transcription factors limit CAR T cell function in solid tumours[J]. *Nature*, 2019, 567(7749): 530-534. DOI: 10.1038/s41586-019-0985-x.
- [50] SEO H, CHEN J, GONZÁLEZ-AVALOS E, *et al.* TOX and TOX2 transcription factors cooperate with NR4A transcription factors to impose CD8⁺ T cell exhaustion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(25): 12410-12415. DOI: 10.1073/pnas.1905675116.
- [51] CHEN Z, ARAI E, KHAN O, *et al.* *In vivo* CD8⁺ T cell CRISPR screening reveals control by Fli1 in infection and cancer[J/OL]. *Cell*, 2021, 184(5): 1262-1280.e22[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8054351/>. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.019.
- [52] GIUFFRIDA L, SEK K, HENDERSON M A, *et al.* CRISPR/Cas9 mediated deletion of the adenosine A2A receptor enhances CAR T cell efficacy[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3236[2022-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8163771/>. DOI: 10.1038/s41467-021-23331-5.
- [53] PRINZING B, ZEBLEY C C, PETERSEN C T, *et al.* Deleting DNMT3A in CAR T cells prevents exhaustion and enhances antitumor activity[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(620): eab0272 [2022-01-25]. https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abh0272?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. DOI: 10.1126/scitranslmed.abh0272.
- [54] GOOD C R, AZNAR M A, KURAMITSU S, *et al.* An NK-like CAR T cell transition in CAR T cell dysfunction[J/OL]. *Cell*, 2021, 184(25): 6081-6100. e26[2022-01-23]. <https://eScholarship.org/uc/item/9bh3h4d6>. DOI: 10.1016/j.cell.2021.11.016.

[收稿日期] 2022-02-08

[修回日期] 2022-05-10

[本文编辑] 阮芳铭, 沈志超