

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.011

· 综述 ·

CLDN18.2在消化系统恶性肿瘤中作用的研究进展

Research progress on the role of CLDN18.2 in malignant tumors of the digestive system

王俏丽¹综述;杜娟^{1,2}审阅(1. 南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院 肿瘤中心,江苏 南京 210000; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心,江苏 南京 210000)

[摘要] 紧密连接蛋白 claudin 18.2 (CLDN18.2) 是一种细胞旁紧密连接结构中的膜蛋白,具有维持屏障、细胞旁运输和信号转导等作用,在正常组织中特异性的表达于胃黏膜上皮细胞,在胃癌的发生与发展中并未丢失,在食管癌和胰腺癌等消化系统恶性肿瘤中常异位激活并高表达,这使得 CLDN18.2 成为消化系统恶性肿瘤治疗的一个潜在靶点。目前,针对 CLDN18.2 的特异性抗体 zolbetuximab 在临床试验中取得了显著的成功,有望成为 CLDN18.2 阳性的消化系统恶性肿瘤的一线治疗方案。此外,靶向 CLDN18.2 的个体化免疫治疗还包括单克隆抗体、CAR-T 细胞、双克隆抗体和抗体药物偶联物等,但大多数的研究还在临床研究初始阶段,因此,靶向 CLDN18.2 的个体化免疫治疗或将是下一个消化系统恶性肿瘤研究的热点。

[关键词] 紧密连接蛋白 18.2;消化系统恶性肿瘤;靶向治疗;zolbetuximab;单克隆抗体;CAR-T 细胞;双克隆抗体;抗体药物偶联物
[中图分类号] R735; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)07-0681-05

消化系统肿瘤是最常见的一类恶性肿瘤,其发现时大多均已是中、晚期^[1]。目前,除传统的化疗外,人表皮生长因子受体 2 (HER2)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等靶点是消化系统恶性肿瘤靶向治疗的研究热点^[2-3]。近年来,紧密连接蛋白 claudin 18.2 (CLDN18.2) 在肿瘤靶向治疗中显现出一定的潜力,尤其是对胃癌、胰腺癌等实体瘤的治疗^[4-6]。CLDN18 是细胞旁紧密连接结构中的膜蛋白,人类 CLDN18 基因位于 3q22 染色体上,全长 35 kb,由于第一个外显子存在两个等位基因,蛋白表达有两个剪接变体,分别是 CLDN18.1 (肺型) 和 CLDN18.2 (胃型)^[7]。其中,CLDN18.2 在正常组织中几乎不表达,仅在胃黏膜上皮细胞中表达,而在能分化出胃肠上皮细胞的胃干细胞区不表达,具有高度特异性。CLDN18.2 在多种人类恶性肿瘤中被激活,包括胃癌、食管癌和胰腺癌等,并且可以被单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb) 特异性靶向^[8]。因此,对 CLDN18.2 在消化系统恶性肿瘤中的表达、作用机制,以及针对 CLDN18.2 阳性的靶向治疗等的认识,有助于为消化系统恶性肿瘤的治疗提供新的思路。

1 CLDN18.2在消化系统肿瘤组织中的表达分布

CLDN18.2 在正常胃黏膜上皮细胞中呈高表达,在胃组织细胞的恶性转化过程中并未丢失^[8],其在原发性胃腺癌中的表达情况在不同的研究中存在差异。COATI 等^[9]在对 523 例胃癌和胃-食管交界癌组织标本的研究中发现,CLDN18.2 的表达差异与肿瘤位置、Lauren 分类和 EB 病毒感染有关,胃体部肿瘤中

表达水平高于胃窦部肿瘤 (36.7% vs 25.3%, $P < 0.05$),弥漫型肿瘤中表达水平高于肠型 (36.7% vs 28.9%, $P < 0.01$),EB 病毒阳性患者表达水平高于阴性患者 (70% vs 29%, $P < 0.01$)。有研究结果^[10-11]显示,CLDN18.2 的表达还与年龄 (<70 岁)、肿瘤分期高、腹膜转移和肝转移发生率低,以及其他黏附连接分子有关;另有一些研究结果^[9,12]显示,未发现 CLDN18.2 表达与种族、年龄、性别和肿瘤分期有关。

CLDN18.2 经常在胰腺、食管和胆管癌变过程中异常激活。CLDN18 在胰腺上皮内肿瘤、导管内状黏液肿瘤、黏液囊性肿瘤和胰腺导管腺癌中的表达,其中在胰腺导管腺癌中的表达率高达 70%。而在正常胰管和腺泡细胞中未见 CLDN18 的表达^[13]。WÖLL 等^[14]研究显示,CLDN18.2 在胰腺导管癌中高表达,65.7% 的胰腺癌肝转移病灶中表达 CLDN18.2,69.4% 的胰腺癌淋巴结转移病灶中表达 CLDN18.2,说明在肿瘤转移过程中 CLDN18.2 表达并未减弱。

MOENTENICH 等^[15]通过免疫组化检测发现,在 485 例原发性食管腺癌中,18.4% 的患者 CLDN18.2 蛋白表达阳性,且淋巴转移病灶与原发病灶中 CLDN18.2 表达水平相近;此外还发现,在 HER2 阳性肿瘤中 CLDN18.2 的表达显著降低 ($P < 0.05$)。目前,HER2 阳性与 CLDN18.2 表达降低之间的关联及机制

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 82072926);南京市卫生科技发展专项资金资助项目 (No. YKK20080)

[作者简介] 王俏丽 (1999—),女,硕士生,主要从事消化系统肿瘤的个体化治疗的研究,E-mail: qlwang804@163.com

[通信作者] 杜娟,E-mail: dujuanglyy@163.com

并不清楚,可能与肿瘤细胞紧密连接缺失有关。

目前尚不清楚 CLDN18.2 是否会对消化系统恶性肿瘤预后产生影响。WÖLL 等^[14]报道了 CLDN18.2 的激活和高表达与胰腺导管癌淋巴结转移阳性的不良因素呈正相关。然而,在一项大型的队列研究^[10]和一项真实世界研究^[16]中发现,CLDN18.2 的表达与预后无关。研究结果的差异可能与样本种类、肿瘤分期等有关,还需进一步随机化研究,以明确其相关性。

2 CLDN18.2 在消化系统恶性肿瘤组织中的表达调节

CLDN18.2 在食管癌、胰腺癌等消化系统恶性肿瘤中表达上调,而其在胃癌组织中表达下调,但与其他类型的肿瘤相比,其表达水平仍然很高^[17]。CLDN18.2 的异常表达在肿瘤发生过程中的作用仍未完全清楚,目前认为其影响细胞旁的紧密连接、离子通透性以及致癌途径中的某些信号分子。在 HAGEN 等^[18]构建的感染幽门螺杆菌的小鼠模型中,CLDN18 表达下调增加了 H⁺通透性、炎性细胞浸润和胃化生,从而导致上皮内瘤变与侵袭性肿瘤的发生。在食管正常鳞状上皮转变为 Barrett 食管柱状上皮的过程中,CLDN18 表达上调能选择性地减少细胞旁阳离子(Na⁺和 H⁺)的通透性,提高 Barrett 食管柱状上皮的耐酸性,从而促进肿瘤的形成^[19]。CLDN18.2 的表达还与整合素 $\alpha\beta 5$ 、EpCAM 细胞外结构域 EpEX 和溶菌酶呈正相关,而这些分子被证实能调节细胞生长周期、促进细胞迁移和增殖,CLDN18.2 通过这种细胞依赖的方式参与肿瘤细胞的侵袭和转移^[16,20-21]。CLDN18.2 在肿瘤细胞中的表达可能受多种机制调节。目前的研究^[21]发现,在胃癌细胞中 PKC 激活剂 PMA 可通过 PKC/MAPK/AP-1 通路激活 CLDN18.2 基因启动子,从而调控 CLDN18.2 蛋白表达。而在人胰腺癌细胞中,主要通过正常胰腺细胞不同的 PKC 信号通路对 CLDN18.2 在转录水平上进行调控,甲基化试剂 5-aza-CdR 可增强 PKC 激活剂 TPA 对 CLDN18 的上调作用,表明其表达过程还受到 DNA 甲基化的修饰^[22]。

CLDN18 基因除异常表达外,还有可能与 ARHGAP26 基因之间的染色体易位,形成融合基因,诱导肿瘤的形成。融合基因阳性的上皮细胞表现出上皮-间质转化、细胞屏障受损、RHOA 通路抑制,这可能导致胃 H⁺渗漏,促进肿瘤细胞的侵袭性^[23]。TANAKA 等^[24]研究发现,在 CLDN18-ARHGAP 融合基因阳性的肿瘤中,CLDN18 也存在过度表达的现象,但该融合基因是否与 CLDN18.2 蛋白表达相关,是否适用 CLDN18.2 靶向治疗,还需要进一步研究^[25]。

3 针对 CLDN18.2 阳性肿瘤的靶向治疗

CLDN18.2 在消化系统恶性肿瘤中常异常激活并

高表达,因此 CLDN18.2 被认为是消化系统恶性肿瘤治疗中的一个潜在靶点。目前,针对 CLDN18.2 阳性肿瘤的靶向治疗主要集中在个体化免疫治疗,包括 mAb、CAR-T 细胞、双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)和抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)等,研究结果令人欣喜,现已有多项研究进入临床试验阶段。

3.1 mAb

2008 年, Ganymed 公司^[8]首次报道了 CLDN18.2 作为 mAb 治疗靶点的可行性,同时研发出了能与 CLDN18.2 特异性结合的 mAb,这一单抗在小鼠异种移植瘤模型中表现出强大的杀伤作用。后续的研究^[5]证明, zolbetuximab (IMAB362)通过诱导抗体依赖性细胞毒(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)和补体依赖性细胞毒(complement dependent cytotoxicity, CDC)发挥杀伤作用。同时,在一项 I 期剂量递增的临床研究^[26]中,15 例患者中有 13 例(87%)至少出现过一次不良反应,其中有 3 例(20%)患者出现 3 级不良反应,不良反应可控,最常见的是消化系统毒性(如恶心、呕吐),但均未观察到剂量限制性毒性。以 CLDN18.2 为靶点的 mAb 治疗在消化系统恶性肿瘤中表现出的良好效果,使其成为研究热点,有力地推动了该单抗的后续临床研究。

一项关于 zolbetuximab 的名为 MONO 的 II 期临床试验结果^[27]显示, zolbetuximab 单药治疗的耐受性良好,疾病控制率达 30%,在 19 例 CLDN18.2 表达率 $\geq 70\%$ 的晚期胃癌或胃-食管交界腺癌患者中,有 4 例患者(14%)部分缓解,5 例患者(17%)为病情稳定,证实了 zolbetuximab 的抗肿瘤活性及安全性。在一项临床前研究^[5]中发现,化疗药如吉西他滨可增强 zolbetuximab 诱导的 ADCC 作用。之后的临床研究^[28]也证实了这一点,受试者在接受 zolbetuximab 联用 EOX(表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨)治疗后,中位无进展生存期达 7.5 个月(EOX 组为 5.3 个月),中位总生存期达 13 个月(EOX 组为 8.3 个月),结果表明, zolbetuximab 可能是化疗的有效补充。此外,还有两项比较 zolbetuximab 联合化疗与单独使用一线化疗疗效的临床试验已经启动;一项是比较 zolbetuximab 联合 mFOLFOX6(5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂)和安慰剂联合 mFOLFOX6 在 CLDN18.2 阳性、HER2 阴性、局部晚期不可切除或转移性胃或胃-食管交界腺癌受试者中的疗效(NCT03504397);另一项是评估 zolbetuximab 与 AG(白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨)联用在 CLDN18.2 阳性、转移性胰腺癌受试者中的疗效和安全性(NCT03816163)。zolbetuximab 通过 CDC 和 ADCC 作用发挥其抑制肿瘤生长的作用。因此,除与化疗药物联用外, zolbetuximab 与免

疫检查点抑制剂联用也值得深入研究。

Zolbetuximab与抗肿瘤药物联用影响疗效外,还受肿瘤CLDN18.2的表达水平对zolbetuximab的疗效有一定影响,在CLDN18.2高表达(CLDN18.2表达率 $\geq 70\%$,强度 $\geq 2+$)患者的无病生存期(7.2 vs 5.6个月;

$HR=0.36; P<0.01$)和总生存期(9.0 vs 16.7个月; $HR=0.45, P<0.01$)可显著获益^[29]。除zolbetuximab外,目前还有多个针对CLDN18.2阳性肿瘤患者的mAb已进入临床研究试验阶段(表1)。

表1 目前正在进行的针对CLDN18.2阳性消化系统恶性肿瘤的临床试验*

NCT编号	状态	试验方案	适应证	分期
NCT04400383	招募中	AB011	实体瘤、胃癌、胰腺癌	I期
NCT03816163	招募中	Zolbetuximab+AG	胰腺癌、转移性胰腺癌	II期
NCT04735796	招募中	LM-102	晚期实体瘤	I期
NCT04495296	招募中	TST001	晚期癌症	I期
NCT05065710	招募中	ZL-1211	晚期实体瘤	I期
NCT04671875	未招募	MIL93	晚期恶性肿瘤	I期
NCT03504397	未招募	Zolbetuximab+mFOLFOX6	胃癌、胃-食管交界癌	III期
NCT03653507	招募中	Zolbetuximab+CapOX	胃癌、胃-食管交界癌	III期
NCT03874897	招募中	CAR-CLDN18.2 T	晚期实体瘤	I期
NCT04966143	招募中	LY011	胰腺癌	I期
NCT04404595	招募中	CT041	胃癌、胰腺癌	I期
NCT04467853	招募中	LCAR-C18S	胃癌	I期
NCT04260191	未招募	AMG 910	胃和胃食管交界腺癌	I期
NCT04856150	未招募	Q-1802	晚期实体瘤	I期
NCT05161390	未招募	LM-302	晚期实体瘤	I / II期
NCT05043987	未招募	CPO102	胰腺癌、胃癌	I期
NCT05009966	招募中	SYSA1801	晚期实体瘤、胃癌、胃-食管交界癌、胰腺癌	I期
NCT04805307	招募中	CMG901	晚期实体瘤、胃癌、胃-食管交界癌、胰腺癌	I期
NCT04914117	招募中	RC118	实体瘤	I期

*引自 <https://clinicaltrials.gov>

3.2 CAR-T细胞治疗

CAR-T细胞治疗在血液系统恶性肿瘤中取得显著疗效,在部分实体瘤的研究中也表现出良好的治疗效果^[30],其中包括CLDN18.2阳性的消化系统恶性肿瘤。JIANG等^[31]成功开发了人源化CLDN18.2特异性hu8E5和hu8E5-2i单链片段(ScFv),并制备了CLDN18.2特异性CAR-T细胞,研究发现其能有效地抑制异种移植瘤小鼠模型的肿瘤生长,且对其他正常组织无明显损伤。除在T细胞上进行CLDN18.2特异性识别位点的改造外,还有研究者^[32]在CLDN18.2特异性CAR-T细胞加入细胞因子IL-7和CCL-21,以提高CAR-T细胞的抗肿瘤活性。QI等^[33]已公布的I期临床试验数据显示,在接受CAR-T细胞治疗的37例CLDN18.2阳性消化系统恶性肿瘤患者中,客观缓解率高达48.6%,其中18例胃癌患者均出现3级以上的血液学毒性,但均未观察到剂量限制性毒性,显示了CAR-T细胞在治疗CLDN18.2阳性消化系统恶性肿瘤的抗肿瘤活性和安全性。目前,多项不同方法改造的CAR-T细胞治疗的临床试验正在进行中。因此,CAR-T细胞治疗有望成为包括胃癌、胰腺癌等实体肿瘤的有效治疗策略。

3.3 BsAb和ADC

BsAb是指具有两种特异性抗原结合位点的抗体,可以将T细胞重定向到肿瘤靶抗原并诱导T细胞介导的细胞杀伤作用^[34]。ZHU等^[35]设计的靶向CLDN18.2的CD3 BsAb,对胃癌和胰腺癌细胞具有体外杀伤作用,并能抑制胰腺和胃源性移植瘤的生长,此外研究者合成的靶向CLDN18.2 ADC也具有相似的抗肿瘤作用。LIANG等^[36]设计合成了抗CLDN18.2-CD28 BsAb,体内外实验结果均说明抗CLDN18.2-CD28的治疗可以减轻肿瘤负荷,增加肿瘤浸润的T细胞,减少免疫抑制细胞,且无全身不良反应。虽然,目前关于不同BsAb的研究均表现出抗肿瘤活性,也有研究^[37]指出CD3 BsAb缺乏对肿瘤抗原特异性T细胞的选择,且有报道部分CD3 BsAb可诱导严重的细胞因子释放综合征和其他副作用,因此对于CLDN18.2 BsAb的设计及安全性还需进一步研究。

3.4 其他

KLAMP等^[38]设计嵌合的乙型肝炎病毒核心抗原(hepatitis B virus core antigen, HBcAg)-VLP,标记有特异性CLDN18.2的表面表位,两侧有一个增加流动性的连接器。在小鼠和兔中使用嵌合HBcAgCLDN18.2-VLP,

可免疫诱导自身产生抗体,通过CDC和ADCC有效地杀伤表达CLDN18.2的细胞,其在诱导自身抗体方面明显优于肿瘤细胞表面CLDN18.2蛋白诱导的自身抗体。因此,预防性接种CLDN-Link-VLP对高度恶性/致瘤性CT26-CLDN18.2细胞具有部分保护作用。肿瘤疫苗是近年来新兴的研究热点,但针对CLDN18.2的重组病毒疫苗的研究还十分有限。此外,还有一项针对CLDN18.2阳性肿瘤的mRNA疗法的临床试验也正在招募中。

除对CLDN18.2治疗靶向治疗药物的研究外,基于CLDN18.2的肿瘤特异性成像检测为CLDN18.2阳性肿瘤的诊断治疗提供指导。带有⁸⁹Zr标记的CLDN18.2特异性抗体,能高效稳定地对胃癌中的CLDN18.2的表达进行成像和定量^[39]。ZHAO等^[40]用¹²⁴I、Cy5.5和FD1080修饰CLDN18.2特异性抗体,这种新型的CLDN18.2靶向探针可以协助临床医生通过免疫PET成像、近红外成像定位肿瘤并指导CLDN18.2阳性肿瘤的手术,这些研究的进行为CLDN18.2阳性肿瘤的靶向治疗提供了支持。

4 结 语

在精准医疗时代,肿瘤靶点的发现作为肿瘤治疗的重要环节。CLDN18.2在正常组织中特异性表达,且在部分消化系统恶性肿瘤组织中高表达,因此是消化系统恶性肿瘤治疗的潜在靶点,但目前对CLDN18.2在肿瘤发生与发展中的具体机制及其对患者预后的影响尚不清楚,还有待深入研究。已有多项针对CLDN18.2阳性的肿瘤治疗药物及方案进入临床研究阶段,已完成的CLDN18.2的临床研究大多集中在胃癌及胃-食管交界癌中;CLDN18.2同样在胰腺癌中高表达,这为胰腺癌靶向治疗提供了除KRAS外又一新的选择。近年来对CLDN18.2阳性胰腺癌患者治疗的临床研究也在逐步开展中,相信在未来CLDN18.2或将成为胃癌、食管癌和胰腺癌治疗的重要靶点。

[参 考 文 献]

- ABDUL-LATIF M, TOWNSEND K, DEARMAN C, *et al.* Immunotherapy in gastrointestinal cancer: the current scenario and future perspectives[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 88: 102030 [2022-02-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505807/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102030.
- 潘云枫, 刘宝瑞, 魏嘉. HER2阳性胃癌免疫治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 90-96. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2021.01.014.
- 李雨婧, 宋飞, 李玲. 单克隆抗体在晚期胃癌免疫治疗中的研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(11): 826-831. DOI:10.13220/j.cnki.jjpr.2019.11.004.
- ZHANG J W, DONG R L, SHEN L. Evaluation and reflection on claudin 18.2 targeting therapy in advanced gastric cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(2): 263-270. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.13.
- TÜRECI Ö, MITNACHT-KRAUS R, WÖLL S, *et al.* Characterization of zolbetuximab in pancreatic cancer models[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(1): e1523096[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6287799/>. DOI:10.1080/2162402X.2018.1523096.
- 王倩, 商建, 王晓月, 等. 晚期胃癌分子靶向药物治疗及免疫治疗新进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2021, 42(3): 407-412. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2019.0640.
- TÜRECI O, KOSLOWSKI M, HELFTENBEIN G, *et al.* Claudin-18 gene structure, regulation, and expression is evolutionary conserved in mammals[J]. *Gene*, 2011, 481(2): 83-92. DOI:10.1016/j.gene.2011.04.007.
- SAHIN U, KOSLOWSKI M, DHAENE K, *et al.* Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7624-7634. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1547.
- COATI I, LOTZ G, FANELLI G N, *et al.* Claudin-18 expression in oesophagogastric adenocarcinomas: a tissue microarray study of 523 molecularly profiled cases[J/OL]. *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 257-263[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738069/>. DOI:10.1038/s41416-019-0508-4.
- PELLINO A, BRIGNOLA S, RIELLO E, *et al.* Association of CLDN18 protein expression with clinicopathological features and prognosis in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas[J/OL]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1095[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624955/>. DOI:10.3390/jpm11111095.
- KIM S R, SHIN K, PARK J M, *et al.* Clinical significance of CLDN18.2 expression in metastatic diffuse-type gastric cancer[J/OL]. *J Gastric Cancer*, 2020, 20(4): 408-420[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781747/>. DOI:10.5230/jgc.2020.20.e33.
- ROHDE C, YAMAGUCHI R, MUKHINA S, *et al.* Comparison of Claudin 18.2 expression in primary tumors and lymph node metastases in Japanese patients with gastric adenocarcinoma[J/OL]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(9): 870-876[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6792344/>. DOI:10.1093/jjco/hyz068.
- TANAKA M, SHIBAHARA J, FUKUSHIMA N, *et al.* Claudin-18 is an early-stage marker of pancreatic carcinogenesis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2011, 59(10): 942-952. DOI:10.1369/0022155411420569.
- WÖLL S, SCHLITTER A M, DHAENE K, *et al.* Claudin 18.2 is a target for IMAB362 antibody in pancreatic neoplasms[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3): 731-739. DOI:10.1002/ijc.28400.
- MOENTENICH V, GEBAUER F, COMUT E, *et al.* Claudin 18.2 expression in esophageal adenocarcinoma and its potential impact on future treatment strategies[J/OL]. *Oncol Lett*, 2020, 19(6): 3665-3670[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204493/>. DOI:10.3892/ol.2020.11520.
- DOTTERMUSCH M, KRÜGER S, BEHRENS H M, *et al.* Expression of the potential therapeutic target claudin-18.2 is frequently decreased in gastric cancer: results from a large Caucasian cohort study[J/OL]. *Virchows Arch*, 2019, 475(5): 563-571[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6861347/>. DOI: 10.1007/s00428-019-02624-7.
- LI J, ZHANG Y, HU D M, *et al.* Analysis of the expression and genetic

- alteration of CLDN18 in gastric cancer[J/OL]. *Aging* (Albany NY), 2020, 12(14): 14271-14284[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7425459/>. DOI:10.18632/aging.103457.
- [18] HAGEN S J, ANG L H, ZHENG Y, *et al.* Loss of tight junction protein claudin 18 promotes progressive neoplasia development in mouse stomach[J/OL]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1852-1867[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6613545/>. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.041.
- [19] JOVOV B, VAN ITALLIE C M, SHAHEEN N J, *et al.* Claudin-18: a dominant tight junction protein in Barrett's esophagus and likely contributor to its acid resistance[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(6): G1106-G1113. DOI:10.1152/ajpgi.00158.2007.
- [20] LIANG K H, TSO H C, HUNG S H, *et al.* Extracellular domain of EpCAM enhances tumor progression through EGFR signaling in colon cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 433: 165-175. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.06.040.
- [21] YANO K, IMAEDA T, NIIMI T. Transcriptional activation of the human claudin-18 gene promoter through two AP-1 motifs in PMA-stimulated MKN45 gastric cancer cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(1): G336-G343. DOI: 10.1152/ajpgi.00328.2007.
- [22] ITO T, KOJIMA T, YAMAGUCHI H, *et al.* Transcriptional regulation of claudin-18 via specific protein kinase C signaling pathways and modification of DNA methylation in human pancreatic cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(7): 1761-1772. DOI:10.1002/jcb.23095.
- [23] YAO F, KAUSALYA J P, SIA Y Y, *et al.* Recurrent fusion genes in gastric cancer: CLDN18-ARHGAP26 induces loss of epithelial integrity [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(2): 272-285. DOI:10.1016/j.celrep.2015.06.020.
- [24] TANAKA A, ISHIKAWA S, USHIKU T, *et al.* Frequent CLDN18-ARHGAP fusion in highly metastatic diffuse-type gastric cancer with relatively early onset[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(50): 29336-29350[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047683/>. DOI:10.18632/oncotarget.25464.
- [25] ZHANG W H, ZHANG S Y, HOU Q Q, *et al.* The significance of the *CLDN18-ARHGAP* fusion gene in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1214[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492548/>. DOI:10.3389/fonc.2020.01214.
- [26] SAHIN U, SCHULER M, RICHLI H, *et al.* A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2018, 100: 17-26[2022-02-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29936063/>. DOI:10.1016/j.ejca.2018.05.007.
- [27] TÜRECI O, SAHIN U, SCHULZE-BERGKAMEN H, *et al.* A multicentre, phase II a study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study[J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1487-1495[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771222/>. DOI:10.1093/annonc/mdz199.
- [28] SAHIN U, TÜRECI Ö, MANIKHAS G, *et al.* FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5): 609-619. DOI:10.1016/j.annonc.2021.02.005.
- [29] SINGH P, TOOM S, HUANG Y W. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 105[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427576/>. DOI:10.1186/s13045-017-0473-4.
- [30] GROSSER R, CHERKASSKY L, CHINTALA N, *et al.* Combination immunotherapy with CAR T cells and checkpoint blockade for the treatment of solid tumors[J/OL]. *Cancer Cell*, 2019, 36(5): 471-482 [2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171534/>. DOI:10.1016/j.ccell.2019.09.006.
- [31] JIANG H, SHI Z M, WANG P, *et al.* Claudin18.2-specific chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of gastric cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(4): 409-418. DOI: 10.1093/jnci/djy134.
- [32] LUO H, SU J W, SUN R X, *et al.* Coexpression of IL7 and CCL21 increases efficacy of CAR-T cells in solid tumors without requiring preconditioned lymphodepletion[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5494-5505. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-0777.
- [33] QI C, QIN Y, LIU D, *et al.* 13720 CLDN 18.2-targeted CAR-T cell therapy in patients with cancers of the digestive system[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1040. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.1481.
- [34] RAMADOSS N S, SCHULMAN A D, CHOI S H, *et al.* An anti-B cell maturation antigen bispecific antibody for multiple myeloma[J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(16): 5288-5291. DOI:10.1021/jacs.5b01876.
- [35] ZHU G Y, FOLETTI D, LIU X H, *et al.* Targeting CLDN18.2 by CD3 bispecific and ADC modalities for the treatments of gastric and pancreatic cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8420[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6557842/>. DOI:10.1038/s41598-019-44874-0.
- [36] LIANG J, ZHANG H H, HUANG Y, *et al.* A CLDN18.2-targeting bispecific T cell co-stimulatory activator for cancer immunotherapy [J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 6977-6987[2022-02-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8434866/>. DOI: 10.2147/CMAR.S330637.
- [37] WU Z, CHEUNG N V. T cell engaging bispecific antibody (T-BsAb): from technology to therapeutics[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 161-175[2022-02-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834699/>. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.08.005.
- [38] KLAMP T, SCHUMACHER J, HUBER G, *et al.* Highly specific auto-antibodies against claudin-18 isoform 2 induced by a chimeric HBcAg virus-like particle vaccine kill tumor cells and inhibit the growth of lung metastases[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(2): 516-527. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-2292.
- [39] HU G, ZHU W, LIU Y, *et al.* Development and comparison of three 89 Zr-labeled anti-CLDN18.2 antibodies to noninvasively evaluate CLDN18.2 expression in gastric cancer: a preclinical study[J/OL]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2634-2644[2022-02-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35347439/>. DOI: 10.1007/s00259-022-05739-3.
- [40] ZHAO C K, RONG Z N, DING J, *et al.* Targeting claudin 18.2 using a highly specific antibody enables cancer diagnosis and guided surgery[J/OL]. *Mol Pharm*, 2022, 2022: Online ahead of print[2022-02-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35344359/>. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.1c00947.

[收稿日期] 2022-02-18

[修回日期] 2022-05-22

[本文编辑] 党瑞山