

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.008

## 靶向肿瘤微环境的CAR-T细胞治疗结直肠癌的研究进展

### Research progress in CAR-T cell therapies targeting tumor microenvironment in colorectal cancers

张雯婷<sup>1,2,3,4,5</sup>综述;蒋敬庭<sup>1,2,3</sup>审阅(1. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心,江苏 常州 213003; 2. 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心,江苏 常州 213003; 3. 苏州大学 细胞治疗研究院,江苏 常州 213003; 4. 常州市气管炎研究所,江苏 常州 213003; 5. 南通大学附属常州儿童医院 儿科实验室,江苏 常州 213003)

**[摘要]** 结直肠癌(CRC)是最常见、致死率最高的肿瘤之一。嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞治疗在CRC中未能重现其在血液肿瘤和部分实体瘤治疗中获得的成功,其原因除CAR-T细胞治疗本身的研发困境(肿瘤抗原的异质性、特异性抗原的缺少等)外,CRC肿瘤微环境(TME)中存在着多重物理和生化障碍限制了T细胞抗肿瘤作用:TME复杂的脉管系统、纤维性物理屏障影响T细胞的迁移、抑制性细胞如Treg细胞、髓源性抑制细胞(MDSC)抑制抗肿瘤免疫反应、富集的免疫抑制性细胞因子影响T细胞的激活、肿瘤细胞通过代谢重编程影响T细胞的存活和功能等。优化CAR结构设计、构建靶向TME中免疫抑制因素的CAR-T细胞和其他治疗手段联合治疗等策略是克服CAR-T细胞治疗应用于CRC解决低响应率的关键性思路,将为靶向TME的精准免疫治疗深入发展提供线索和方向。

**[关键词]** 结直肠癌;嵌合抗原受体T细胞;肿瘤微环境

**[中图分类号]** R735.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)09-0834-06

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见于临床、伴随高致死率的消化道恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T lymphocyte, CAR-T)细胞治疗作为一种过继细胞免疫治疗方法,首先被应用于血液肿瘤的治疗获得成功;尽管其也在黑色素瘤、神经母细胞瘤等实体瘤中取得一定疗效,但在CRC治疗中未能呈现显著获益。其原因与CRC细胞生存的“土壤”——肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)通过影响CAR-T细胞归巢、形成免疫抑制性细胞和细胞因子环境、上调T细胞免疫检查点分子表达等多重方式对CAR-T细胞的抗肿瘤作用形成限制有关<sup>[2-4]</sup>。随着质谱流式细胞技术、空间转录组学、单细胞测序等新兴技术的发展,CRC的TME特征及其对T细胞抗肿瘤免疫响应的影响和作用方式得到更深入的研究解析,这对高响应率的CAR-T细胞治疗方案开发具有重要意义。

## 1 CRC-TME是CAR-T细胞疗效的主要限制因素

### 1.1 CAR-T细胞疗法在CRC中的应用现状

CAR-T细胞治疗是过继细胞免疫治疗方法之一,其通过基因工程技术手段使T细胞表面表达可对肿瘤抗原进行特异性识别的受体,并在胞内结构中增加引起T细胞活化的信号转导区域,使T细胞对肿瘤的靶向识别能力增强的同时摆脱组织相容性复合限制,并产生高效和持久的抗肿瘤效应。目前

多种CRC的肿瘤相关抗原,如癌胚抗原、人类EGFR2和CD133等已被转化为相应的CAR-T细胞,进行CRC治疗的数项研究正在进行I/II期临床试验<sup>[5-7]</sup>。但CAR-T细胞治疗在CRC中的整体临床响应率并不理想<sup>[8]</sup>,提高疗效、泛化获益范围是目前CAR-T细胞疗法探索的焦点。

### 1.2 CRC的TME对CAR-T细胞功能的影响方式

CRC的免疫抑制性TME是CAR-T治疗无法复制其在血液肿瘤中的良好疗效的关键原因之一。首先,CRC的TME对CAR-T细胞的运输归巢、浸润和穿透肿瘤组织形成物理阻碍。肿瘤细胞分泌的趋化因子与其在T细胞上的对应受体的错配使CAR-T细胞的高效归巢受到影响。肿瘤基质中富集大量的致密结缔组织和肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF),CAF通过分泌IL-11激活STAT3、导致血管新生相关基因的异常表达并因此驱

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.81972869, No.81801493);中国博士后科学基金第70批面上资助项目(No.2021M700546);江苏省重点研发计划专项资金临床前沿技术资助项目(No.BE2022719);江苏省中医药科技发展计划专题研究项目(No.ZT202115);常州市社会发展科技支撑项目(No.CE20215030);常州市科技计划项目(No.CZ20210161);常州卫生健康青苗人才工程(No.CZQM2020105)

**[作者简介]** 张雯婷(1987—),博士后在站,副研究员,副主任药师,硕士生导师,主要从事肠道免疫性疾病药理学研究, E-mail: wenting\_zhang@ntu.edu.cn

**[通信作者]** 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

动 CRC 形成<sup>[9-12]</sup>。CAF 来源的外泌体还可通过增加 miR-92a-3p 的分泌并将其传递至 CRC 细胞增加, 从而 CRC 肿瘤细胞的干性、促进上皮-间充质转化 (EMT) 和转移灶形成, 以及产生治疗抵抗<sup>[13]</sup>。其次, CRC 中的 TME 景观呈现高度的分子亚型特异性, 并可解释 CAR-T 细胞应用于不同类型 CRC 时在组织浸润和其介导的抗肿瘤免疫响应方面面临的挑战。CMS1 (免疫型) 是 CRC 中突变负荷最高的亚型, 其 TME 中出现大量 CTL、Th1 细胞、活化的 DC、NK 细胞和 M1 巨噬细胞<sup>[14]</sup>; 同时在肿瘤中, 诱导 Th1 细胞极化, 驱动三级淋巴结构形成和诱导趋化因子表达的相关基因出现上调<sup>[15]</sup>。由于 CMS1 中存在强大的抗肿瘤免疫响应, 此类患者是目前免疫治疗的主要受益群体, 然而这类 CRC 依然能通过提高免疫检查点分子的表达影响 T 细胞的功能而实现免疫逃逸。CMS2 的免疫景观被定义为“免疫沙漠”, 肿瘤中几乎没有编码与 T 细胞趋化性和激活有关趋化因子的基因转录本, 无法介导有效的抗肿瘤免疫<sup>[16-17]</sup>。CMS3 (代谢型) 被定义为“免疫排斥”, 肿瘤浸润性 T 细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL) 含量较低, 富含高表达免疫检查点蛋白 PD-1 的细胞、Th17 细胞、naïve T 细胞及静息态 T 细胞, 在此条件下免疫响应处于休眠状态<sup>[16]</sup>。CMS4 (间充质型) CRC 表现为中高程度 T 细胞和巨噬细胞浸润, T 细胞中 CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞较少, Treg 细胞较为丰富, 巨噬细胞以 M2 型为主, 并出现 CAF、髓系细胞的高度浸润<sup>[14,18]</sup>。由于大量免疫抑制元件的存在, CMS4 型 CRC 对免疫系统的隐蔽能力更强、对 CAR-T 细胞等免疫治疗的响应较其他分型更不理想。

此外, 有效抗原靶点的缺乏也是限制 CAR-T 细胞应用于 CRC 的重要原因之一。CRC 中肿瘤特异性抗原 (tumor-specific antigen, TSA) 极为稀缺。目前的 CAR-T 细胞主要是基于肿瘤相关抗原 (tumour-associated antigen, TAA) 构建的, TAA 除在肿瘤细胞上进行过表达, 也在正常细胞中表达, 因此 CAR-T 细胞也会对表达 TAA 的正常组织器官造成伤害, 甚至可能造成致命性细胞因子释放综合征<sup>[19]</sup>。

## 2 突破 CRC-TME 限制的 CAR-T 细胞的优化设计

### 2.1 新靶标抗原的探索

最新的研究<sup>[20]</sup>表明, 靶向 CDH17 的 CAR-T 细胞不仅在体外能以 CDH17 依赖性方式有效杀伤人和小鼠肿瘤细胞, 在小鼠异种移植瘤和原位瘤模型中也表现出消除 CRC 细胞的能力, 且由于其在正常肠上皮层中的表达仅定位于细胞之间的紧密连接处, 其同样表达 CDH17 的正常肠上皮细胞并不产生攻

击。CDH17 代表了一类过去因共表达于正常组织而未被充分开发的 CAR-T 细胞靶标抗原, 对此类抗原进行持续研究有望开发更安全的免疫治疗策略。此外, 靶向上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 的 CAR-NK-92 细胞可特异性识别表达 EpCAM 的 CRC 细胞并释放穿孔素、颗粒酶 B 以及 IFN- $\gamma$  等细胞因子, 并在体外显示出特定的细胞毒性<sup>[21]</sup>。而靶向人鸟苷酸环化酶 C (guanylyl cyclase C, GC-C) 的 CAR-T 细胞疗法在临床前研究中表现出促进抗原依赖性 T 细胞活化、增加细胞因子分泌、杀伤 GC-C 阳性表达的肿瘤细胞, 并将在相当长时间 (161~282 d) 内使荷瘤小鼠存活以及可抑制 CRC 细胞的肺转移<sup>[22]</sup>。靶向 HER2 的 CAR-T 细胞可持续高效释放 IFN- $\gamma$ , 使小鼠体内患者来源 CRC 异种移植瘤缩小甚至完全消失, 同时防止肿瘤复发<sup>[23]</sup>。

### 2.2 增加 CAR-T 细胞肿瘤靶向特异性的结构改进

提高 CAR-T 细胞的靶向特异性可增强其对肿瘤识别的精准度, 规避 CAR-T 细胞的脱靶效应和靶外毒性的产生。目前主要提高 CAR-T 靶向精准度的方法为构建 SynNotch 受体、串联 CAR 以及抑制性 CAR。如基于在 CRC 及包括乳腺癌、肾癌等在内的其他实体瘤中观测到的 CD70 和 B7-H3 共表达现象, 构建了同时靶向 CD70 和 B7-H3 的串联 CAR (bivalent tandem CAR, Tan CAR)-T 细胞, 发现与单特异性 CAR-T 细胞相比, 在多种实体瘤中 Tan CAR-T 细胞诱导的细胞溶解效应和细胞因子释放能力更强、抗肿瘤能力更显著, 表明双重靶向的 Tan CAR-T 疗法可提高 CAR-T 细胞的靶向效率, 克服肿瘤抗原异质性和变异性的问题<sup>[24]</sup>。

### 2.3 延长 CAR-T 细胞在 TME 中作用时间的优化设计

优化 CAR-T 细胞的代谢适应性、减少 T 细胞耗竭是延长 CAR-T 细胞寿命和作用持久性的可行策略。对氧高依赖的记忆型 T 细胞在 TME 中的生存面临极大挑战, 因此有研究开始测试一些经特殊修饰改善其在低氧条件下的功能: 表达 4-1BB 共刺激片段的 BB $\zeta$  CAR-T 细胞的线粒体呼吸储备能力相比于 28 $\zeta$  CAR-T 细胞显著增强, 且在低养分/氧供条件下依然能保持较高代谢效率和较长存活时间<sup>[25]</sup>。有研究<sup>[26]</sup>表明, 敲除 TIL 上 E3 效应泛素连接酶 Cbl-b 可使其克服衰竭命运、重获抗肿瘤能力; 还进一步发现 CAR-T 细胞敲除 cbl-b 对 CRC 小鼠肿瘤生长抑制更为显著。其他具有靶标意义的介导 T 细胞耗竭的关键分子还包括转录因子 Nr4a 和 NFAT 等<sup>[27]</sup>。深入探索 T 细胞在 TME 中的耗竭机制, 筛选帮助 T 细胞克服 TME 干扰的关键靶标分子, 是优化 CAR-T 细胞治



疗的核心技术突破点。

### 3 靶向TME的CAR-T细胞联合治疗策略探索

#### 3.1 优化CAR-T细胞所处的细胞因子环境

CRC免疫微环境中多种类型细胞和细胞因子与T细胞的相互作用存在高度的可塑性,这已经成为CAR-T细胞增敏和获益泛化策略研究的关键切入点。如针对抗肿瘤细胞因子的浸润不足是CAR-T细胞在实体瘤中发挥作用的重要因素,有研究改造了间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC),使其保持主动迁移至肿瘤部位的天然属性外,还可增加IL-7和IL-12的分泌<sup>[28]</sup>。这种人工改造MSC与靶向CEA的CAR-T细胞联用时,对比于CAR-T细胞与天然型MSC的组合表现出更为有效的刺激T细胞增殖和存活的优势,同时可增强T细胞对LS174T细胞的溶解能力、抑制LS174T细胞注射构建的移植瘤小鼠体内肿瘤生长并改善存活,这与高分泌IL-7和IL-12的MSC促使CAR-T细胞免疫响应类型向类Th1型抗肿瘤响应转变有关<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 抑制TME的脉管系统形成

对应于肿瘤血管的异常增生和由此形成的高组织胶状液压、低免疫细胞浸润和低抗肿瘤药物靶向递送率,有研究<sup>[29]</sup>将血管破坏性药物 combretastatin A 4P (CA4P)与CAR-T细胞进行联合使用,发现CA4P可增强anti-HER2 CAR-T细胞治疗在结肠癌小鼠中的抗癌作用,表现为联合治疗组相对anti-HER2 CAR-T细胞治疗组呈现生存率的显著提升、肿瘤体积变小、T细胞浸润增加、CD31表达量降低,同时初次治疗后28 d和42 d时CAR-T细胞在外周血单核细胞中的比例显著增加,治疗后30 d外周血IFN- $\gamma$ 水平亦出现显著上升,证实血管破坏性药物通过克服免疫抑制性TME,增强CAR-T细胞的浸润功能,从而提高其疗效,该方法值得进一步探索其临床应用的可能性。

#### 3.3 溶瘤病毒

溶瘤病毒靶向肿瘤细胞对其进行感染和破坏,在此过程中大量释放的肿瘤抗原激活T细胞免疫应答。因此,溶瘤病毒与CAR-T细胞的组合以直接杀伤和促进T细胞对肿瘤的杀伤产生协同作用<sup>[30]</sup>。有研究<sup>[31]</sup>采用改造的溶瘤病毒OV-19t使其在感染肿瘤细胞后让肿瘤表面产生从头合成的截断型CD19,从而使这些细胞可被anti-CD19 CAR-T精准靶向和杀伤,延长CRC小鼠的生存期。此外OV-19t给药还被证实可通过增加内源性T和CAR-T细胞的浸润诱导局部免疫响应,同时OV-19t从感染后裂解的肿瘤细

胞中释放并进一步造成OV-19t在肿瘤中的传播和感染,进一步增敏CAR-T细胞的抗肿瘤作用<sup>[31]</sup>。

#### 3.4 菌群调节

表达抗原的病毒和细菌可被用于诱导抗肿瘤免疫。有研究证据<sup>[32]</sup>表明,一种减毒的布鲁氏菌 *Bm $\Delta$ vjbR* 给药后可选择性定植于CRC肿瘤组织,通过增加TME中CD8<sup>+</sup>T细胞的数量和效应分子、促使巨噬细胞向其促炎表型M1极化,有效编辑和改善免疫抑制性TME,与靶向CEA的CAR-T细胞治疗产生协同作用,有效抑制小鼠MC32肿瘤生长,且在所有实验模型动物中表现出极高的安全性。一种常见的肠道共生菌代谢物——丙酸被发现可通过上调HECT结构域E3泛素蛋白连接酶2的表达,使常染色组蛋白赖氨酸N-甲基转移酶2蛋白酶体发生降解,从而抑制CRC生长;富含丙酸的多形拟杆菌培养上清也被证实可抑制CRC细胞的生长<sup>[33]</sup>。此外,嗜酸乳杆菌细胞裂解物可以通过增加TME中CD8<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>效应记忆型T细胞,并减少CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞和M2型巨噬细胞,从而在小鼠CRC模型中表现出增强抗肿瘤免疫治疗的能力<sup>[34]</sup>。目前发现的可通过重编辑免疫抑制性TME改善免疫治疗应用于CRC疗效的菌种还包括 *B. pseudolongum*、*Lactobacillus johnsonii* 和 *Olsenella* 等,它们可增强脾Th1细胞分化以及T细胞产生IFN- $\gamma$ <sup>[35]</sup>。尽管菌群调节为破解CAR-T细胞治疗的肿瘤耐药提供可能性,但在临床转化过程中,其作为抗肿瘤药物的安全性和靶向特异性是需要关注和验证的问题。

#### 3.5 阻断免疫/代谢检查点分子

对TME中的代谢检查点和免疫检查点进行阻断,可解锁TME造成的CAR-T细胞的代谢限制和免疫束缚(表1)。如将CAR-T细胞与免疫检查点阻断剂相结合不仅可逆转CAR-T细胞耗竭和耐药,还可使免疫检查点抑制剂借助CAR-T细胞的定向功能精准到达肿瘤位置并唤醒本身存在于TME但受到限制的TIL发挥抗肿瘤作用,这一方法已经在多种实体瘤临床前探索中被证实有效<sup>[36]</sup>。此外,IDO1作为代谢检查点蛋白,其3'端非翻译区可被miR-153结合而引起蛋白合成的抑制,miR-153的过表达在与CAR-T联合后,显著增强T细胞的体外肿瘤杀伤作用并可抑制小鼠的异体移植瘤的生长,提示其可作为抗肿瘤miRNA和代谢检查点抑制剂用于增强CAR-T细胞在CRC中的效能<sup>[37]</sup>。

表1 CAR-T 细胞联合免疫/代谢检查点抑制剂治疗 CRC 的研究

实体瘤类型	CAR-T 细胞靶标	联合方案	作用机制	参考文献
CRC	EGFRvIII	miR-153	miR-153 抑制肿瘤细胞代谢检查点蛋白 IDO1 表达, 增加 CAR-T 细胞分泌 IL-2、TNF 以及颗粒酶	[37]
卵巢癌 结肠癌	MSLN	PD-1 shRNA	增强 CAR-T 细胞分泌 IFN- $\gamma$ 和杀伤肿瘤细胞的能力	[38]
结肠癌	Glypican-1 (GPC1)	anti-PD-1 抗体	提高 CAR-T 细胞和 CTL 的抗肿瘤作用; 增强 DC 诱导 CTL	[39]
结肠癌 乳腺癌	HER-2	anti-4-1BB 抗体	增加 CAR-T 细胞表达 Ki67 和 IFN- $\gamma$ ; 减少 Treg 细胞和 MDSC	[40]

#### 4 结 语

CRC 对 CAR-T 细胞治疗具有抗性, 重要因素是其 TME 对 CAR-T 细胞形成多重限制。因此, 提高自身靶向特异性和递送效率而控制肿瘤细胞的“种子”的同时, 以靶向 TME 的其他设计方案, 重塑肿瘤生存的“土壤”, 两相联合可实现 CAR-T 细胞治疗的增效。此外, 材料科学的极速发展有望助力 CAR-T 细胞克服 TME 对其的限制, 如新型镍钛金属网膜载体辅之以纤维蛋白和刺激分子涂层可使 CAR-T 细胞精准递送至实体瘤部位并实现局部高效扩增<sup>[41]</sup>。充分探究免疫治疗与 TME 互作网络的作用方式和干预可能性, 筛选潜在的疗效预测生物标志物、寻找高响应率的联合治疗组合, 发现并避免潜在不良反应发生, 这些研究对 CAR-T 细胞在 CRC 治疗中的探索应用具有重要意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] QIAN S Y, VILLAREJO-CAMPOS P, GUIJO I, *et al.* Update for advance CAR-T therapy in solid tumors, clinical application in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer and future prospects[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 841425[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8990899/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.841425.
- [3] SUR D, HAVASI A, CAINAP C, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy for colorectal cancer[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): E182[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019711/>. DOI:10.3390/jcm9010182.
- [4] SADEGHI RAD H, MONKMAN J, WARKIANI M E, *et al.* Understanding the tumor microenvironment for effective

immunotherapy[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1474-1498. DOI: 10.1002/med.21765.

- [5] LI H L, YANG C, CHENG H R, *et al.* CAR-T cells for Colorectal Cancer: target-selection and strategies for improved activity and safety[J/OL]. *J Cancer*, 2021, 12(6): 1804-1814[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890323/>. DOI:10.7150/jca.50509.
- [6] SHAHNAZARI M, SAMADI P, POURJAFAR M, *et al.* Cell-based immunotherapy approaches for colorectal cancer: main achievements and challenges[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(24): 3253-3270. DOI:10.2217/fon-2020-1218.
- [7] JIN K T, CHEN B, LIU Y Y, *et al.* Monoclonal antibodies and chimeric antigen receptor (CAR) T cells in the treatment of colorectal cancer[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 83[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851946/>. DOI:10.1186/s12935-021-01763-9.
- [8] WANG B Y, LI F, ZHOU X, *et al.* Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 169[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805421/>. DOI:10.1186/s12957-019-1706-5.
- [9] NISHINA T, DEGUCHI Y, OHSHIMA D, *et al.* Interleukin-11-expressing fibroblasts have a unique gene signature correlated with poor prognosis of colorectal cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2281[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052408/>. DOI:10.1038/s41467-021-22450-3.
- [10] HEICHLER C, SCHEIBE K, SCHMIED A, *et al.* STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis [J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1269-1282. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319200.
- [11] BIFFI G, TUVESON D A. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 147-176. DOI: 10.1152/physrev.00048.2019.
- [12] KUCZEK D E, LARSEN A M H, THORSETH M L, *et al.* Collagen density regulates the activity of tumor-infiltrating T cells[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 68[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6417085/>. DOI:10.1186/s40425-019-0556-6.

- [13] HU J L, WANG W, LAN X L, *et al.* CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 91[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503554/>. DOI:10.1186/s12943-019-1019-x.
- [14] DIENSTMANN R, VERMEULEN L, GUINNEY J, *et al.* Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 268[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28332502/>. DOI:10.1038/nrc.2017.24.
- [15] FANTINI M C, FAVALE A, ONALI S, *et al.* Tumor infiltrating regulatory T cells in sporadic and colitis-associated colorectal cancer: the red little riding hood and the wolf[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): E6744[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7555219/>. DOI:10.3390/ijms21186744.
- [16] PICARD E, VERSCHOOR C P, MA G W, *et al.* Relationships between immune landscapes, genetic subtypes and responses to immunotherapy in colorectal cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 369[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068608/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00369.
- [17] KARPINSKI P, ROSSOWSKA J, SASIADEK M M. Immunological landscape of consensus clusters in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105299-105311. DOI:10.18632/oncotarget.22169.
- [18] BECHT E, DE REYNIÈS A, GIRALDO N A, *et al.* Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4057-4066. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2879.
- [19] MORGAN R A, YANG J C, KITANO M, *et al.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB<sub>2</sub>[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4): 843-851. DOI:10.1038/mt.2010.24.
- [20] FENG Z J, HE X, ZHANG X Y, *et al.* Potent suppression of neuroendocrine tumors and gastrointestinal cancers by CDH17CAR T cells without toxicity to normal tissues[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(5): 581-594. DOI:10.1038/s43018-022-00344-7.
- [21] ZHANG Q, ZHANG H X, DING J G, *et al.* Combination therapy with EpCAM-CAR-NK-92 cells and regorafenib against human colorectal cancer models[J/OL]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 4263520[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205314/>. DOI:10.1155/2018/4263520.
- [22] MAGEE M S, ABRAHAM T S, BAYBUTT T R, *et al.* Human GUCY2C-targeted chimeric antigen receptor (CAR)-expressing T cells eliminate colorectal cancer metastases[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(5): 509-516[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932207/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0362.
- [23] TENG R D, ZHAO J J, ZHAO Y D, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells repressed solid tumors and their relapse in an established patient-derived colon carcinoma xenograft model[J]. *J Immunother*, 2019, 42(2): 33-42. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000251.
- [24] YANG M J, TANG X, ZHANG Z L, *et al.* Tandem CAR-T cells targeting CD70 and B7-H3 exhibit potent preclinical activity against multiple solid tumors[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7622-7634. DOI:10.7150/thno.43991.
- [25] KAWALEKAR O U, O'CONNOR R S, FRAIETTA J A, *et al.* Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T cells[J/OL]. *Immunity*, 2016, 44(3): 712[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843072/>. DOI:10.1016/j.immuni.2016.02.023.
- [26] KUMAR J, KUMAR R, KUMAR SINGH A, *et al.* Deletion of Cbl-b inhibits CD8<sup>+</sup> T-cell exhaustion and promotes CAR T-cell function[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001688[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7813298/>. DOI:10.1136/jitc-2020-001688.
- [27] 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.
- [28] HOMBACH A A, GEUMANN U, GÜNTHER C, *et al.* IL7-IL12 engineered mesenchymal stem cells (MSCs) improve A CAR T cell attack against colorectal cancer cells[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(4): E873 [2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226757/>. DOI:10.3390/cells9040873.
- [29] DENG C W, ZHAO J J, ZHOU S X, *et al.* The vascular disrupting agent CA4P improves the antitumor efficacy of CAR-T cells in preclinical models of solid human tumors[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(1): 75-88 DOI:10.1016/j.ymthe.2019.10.010.
- [30] TEIJEIRA CRESPO A, BURNELL S, CAPITANI L, *et al.* Pouring petrol on the flames: using oncolytic virotherapies to enhance tumour immunogenicity[J]. *Immunology*, 2021, 163(4): 389-398. DOI:10.1111/imm.13323.
- [31] PARK A K, FONG Y, KIM S I, *et al.* Effective combination immunotherapy using oncolytic viruses to deliver CAR targets to solid tumors[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(559): eaaz1863[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9126033/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aaz1863.
- [32] GUO F G, DAS J K, KOBAYASHI K S, *et al.* Live attenuated bacterium limits cancer resistance to CAR-T therapy by remodeling the tumor microenvironment[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003760[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8734016/>. DOI:10.1136/jitc-2021-003760.
- [33] RYU T Y, KIM K, HAN T S, *et al.* Human gut-microbiome-derived propionate coordinates proteasomal degradation via HECTD2 upregulation to target EHMT2 in colorectal cancer[J/OL]. *ISME J*, 2022, 16(5): 1205-1221. DOI:10.1038/s41396-021-01119-1.
- [34] ZHUO Q, YU B H, ZHOU J, *et al.* Lysates of *Lactobacillus acidophilus* combined with CTLA-4-blocking antibodies enhance antitumor immunity in a mouse colon cancer model[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20128[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6934597/>. DOI:10.1038/s41598-019-56661-y.
- [35] MAGER L F, BURKHARD R, PETT N, *et al.* Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy [J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481-1489. DOI: 10.1126/science.abc3421.
- [36] HUANG B Z, LUO L Q, WANG J, *et al.* B7-H3 specific T cells with chimeric antigen receptor and decoy PD-1 receptors eradicate established solid human tumors in mouse models[J/OL]. *Oncimmunology*, 2020, 9(1): 1684127[2022-05-10]. <https://www.>

- ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6959446/. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1684127.
- [37] HUANG Q, XIA J J, WANG L, *et al.* miR-153 suppresses IDO1 expression and enhances CAR T cell immunotherapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 58[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5914051/>. DOI:10.1186/s13045-018-0600-x.
- [38] LIU G D, ZHANG Q, LI D H, *et al.* PD-1 silencing improves anti-tumor activities of human mesothelin-targeted CAR T cells[J]. *Hum Immunol*, 2021, 82(2): 130-138. DOI:10.1016/j.humimm.2020.12.002.
- [39] KATO D, YAGUCHI T, IWATA T, *et al.* GPC1 specific CAR-T cells eradicate established solid tumor without adverse effects and synergize with anti-PD-1 Ab[J/OL]. *Elife*, 2020, 9: e49392[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108862/>. DOI:10.7554/eLife.49392.
- [40] MARDIANA S, JOHN L B, HENDERSON M A, *et al.* A multifunctional role for adjuvant anti-4-1BB therapy in augmenting antitumor response by chimeric antigen receptor T cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1296-1309. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1831.
- [41] COON M E, STEPHAN S B, GUPTA V, *et al.* Nitinol thin films functionalized with CAR-T cells for the treatment of solid tumours [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(2): 195-206. DOI: 10.1038/s41551-019-0486-0.

[收稿日期] 2022-05-16

[修回日期] 2022-07-14

[本文编辑] 向正华, 沈志超