

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.012

靶向CD70的CAR-T细胞联合疗法的研究进展

Research progress on CD70-targeting CAR-T cell combination therapy

王佳煦 综述; 曹钰嵩, 赵继敏 审阅(郑州大学河南医学院 病理生理系, 河南 郑州 450000)

[摘要] CAR-T细胞疗法是一种新兴的抗肿瘤免疫细胞疗法,在某些血液系统恶性肿瘤的治疗中取得进展。由于CAR-T细胞自身存在靶抗原的异质性、自发功能耗竭等问题,同时实体瘤有较强的逃避机体免疫系统的能力,导致单一CAR-T细胞应用于实体瘤中鲜有成效。CD70是一种II型穿膜糖蛋白,在正常人体组织中表达较少或不表达,在多种肿瘤组织中高表达,因此,成为CAR-T细胞疗法的有效靶点之一。近年来,研究聚焦于靶向CD70的嵌合抗原受体基因修饰T(CD70 CAR-T)细胞在CAR结构上的不断优化、与其他靶点联合构建双特异性CAR-T细胞(B7H3、CD19等)及联合治疗(PARP抑制剂、溶瘤病毒、表观遗传学调节剂等),探索增强疗效的新策略。本文论述了CD70 CAR-T细胞疗法的研究进展,分析联合疗法提高疗效的分子机制,为其早日应用于临床治疗提供了新思路。

[关键词] 肿瘤; CD70; CAR-T细胞; 结构优化; 联合疗法

[中图分类号] R392.12; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)07-0722-06

靶向CD70的嵌合抗原受体基因修饰T(CD70 CAR-T)细胞疗法是一种新兴的肿瘤生物治疗技术,目前主要应用于血液系统恶性肿瘤的治疗^[1],对于恶性实体瘤仍有较大局限性^[2]。以往的研究更多关注于改善CD70 CAR-T细胞和克服肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)对实体瘤的不利影响,但单一的CD70 CAR-T细胞疗法仍受制于肿瘤细胞的异质性、高成本及自发功能耗竭等^[3]。因此,亟需寻求新的治疗策略。近年来,联合疗法在一定程度上抵消了CD70 CAR-T细胞疗法的固有弊端,增大了其应用范围,为提高CD70 CAR-T细胞的疗效提供了新的方向。本文主要介绍近年来CD70 CAR-T细胞的结构优化研究和多种CD70 CAR-T细胞联合疗法的研究进展,如聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂、溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)、表观遗传学调节剂等,同时对其作用机制及疗效进行论述,以期能为临床试验设计与临床实践提供参考依据。

1 靶向CD70的CAR-T细胞疗法

1.1 靶点分子CD70

CD70是一种II型穿膜糖蛋白,主要在活化的T细胞、B细胞及成熟的DC中表达。CD27是CD70的受体,表达于T细胞、B细胞和NK细胞。在体内,CD70仅以膜型形式存在,而CD27在膜型存在的同时能释放相对分子质量为28 000~32 000的可溶性CD27(soluble, sCD27)^[4]。CD70与CD27,尤其sCD27的相互作用可促进T细胞和B细胞的活化、增殖及分化,在激活淋巴细胞、维持免疫应答过程中发挥重要作用。研究^[5]显示,与正常组织表达水平不同,在病理状态下CD70在多种

肿瘤组织中高表达。因此,提示CD70可能作为肿瘤生物治疗的有效靶点分子在肿瘤的防治中发挥重要作用。

1.2 靶向CD70的CAR-T细胞结构的优化

CAR-T细胞免疫疗法被认为是最具前途的过继性细胞疗法之一。CAR-T细胞的原理是利用基因工程技术改造T细胞,使其携带靶向某种肿瘤表面抗原的CAR,再对其进行体外培养、扩增后输入患者体内,以非主要组织相容复合体限制的方式特异性识别肿瘤抗原,从而杀伤肿瘤细胞^[6]。近年来,随着靶向治疗技术日渐成熟,CD70 CAR-T细胞的发展也经历了以下四个过程。

1.2.1 全长的CD27-CD3 ζ CAR-T细胞(flCD27-CD3 ζ)

第一代靶向CD70的CAR是将全长型的CD27分子融合到CD3 ζ 胞内信号结构域(简称flCD27-CD3 ζ)。因为缺乏T细胞活化的共刺激分子,T细胞的增殖效应小,细胞因子释放少,导致CAR-T细胞激活效率不高,临床应用未达到预期疗效^[7]。

1.2.2 截短的CD27-41BB CAR-T细胞(trCD27-41BB ζ)

第二代靶向CD70的CAR是截去CD27分子胞内段,利用CD27分子的胞外结构域和穿膜结构域融合共刺激结构域4-1BB或CD28及CD3 ζ 胞内信号结构域,又称为截短的CD27-41BB CAR(简称trCD27-41BB ζ)^[8]。由于第二代添加了共刺激分子4-1BB或CD28,抗原识别区与靶抗原结合后,使T细胞同时获得抗体刺激信号及共刺激信号,因此,第二代CAR的活化能力与杀伤活性远远强于第一代^[9]。

[基金项目] 河南省重点研发与推广专项(No. 242102311031)

[作者简介] 王佳煦(2002—),女,本科生,主要从事肿瘤免疫治疗研究。E-mail: 3245900138@qq.com

[通信作者] 赵继敏, E-mail: zhaojimin@zzu.edu.cn

1.2.3 基于scFv的CD70 CAR-T细胞

近年来, PANOWSKI等^[10]构建并表征了另外一种基于抗CD70单链片段可变区域(single-chain fragment variable, scFv)的CAR-T细胞。它同时容纳抗体的重链和轻链的可变区,具有良好的亲和力和特异性^[11]。由于激活的T细胞表达CD70,导致基于scFv的CD70 CAR-T细胞存在自相残杀的可能性,但实验证实基于scFv的CD70 CAR被成功转导并产生CAR-T细胞,能提供对CD70 CAR-T细胞介导的自相残杀的保护,其原因可能是CAR表达对CD70的顺式掩蔽作用保护了CD70 CAR-T细胞介导的自相残杀^[10]。另有研究结果^[12]表明,由于scFv易于自聚集,从而诱导CD70 CAR-T细胞聚集,产生持续激活信号,最终导致T细胞自发耗竭等缺陷,限制了其在临床应用方面的发展。为解决上述问题已经开发了多种策略,包括在重链和轻链的V区(VH和VL)结构域之间构建二硫键,在VH和VL结构域内引入带电荷的氨基酸,或将互补决定区(complementarity determining region, CDR)插入不同框架区域/framework region, FWR)内。LANDONI等^[13]证实,基于scFv的CAR-T细胞表达时,FWR在引起scFv的持续激活信号中起着关键作用,因此可以通过FWR中的氨基酸取代以稳定scFv并校正CAR的持续激活信号转导。

1.2.4 纳米抗体CAR-T(nb70 CAR-T)细胞

具有相当结合能力和特异性的纳米抗体CAR-T(nb70 CAR-T)细胞成为CD70 CAR-T细胞疗法的一种新选择。纳米抗体(nanobody, Nb)是一种天然缺失轻链的抗体,只包含一个重链可变区(variable domain of heavy chain, VHC)和两个常规的CH2与CH3区。与普通抗体相比,Nb具有分子量小、结构简单、稳定性高、易于基因改造等多种优点,在一定程度上更加贴合目前的临床研究。CHENG等^[14]利用两种不同的Nb产生了nb70 CAR-T细胞,用于急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, AML)的治疗。研究表明,相对于基于CD70 scFv的CD70 CAR-T细胞,nb70 CAR-T细胞对CD70表达的细胞和原代AML母细胞表现出更佳的抑瘤功能。然而,nb70 CAR-T细胞存在设计复杂、难以量产的技术问题,实际上难以应用于临床治疗。因此,高效可行的治疗方案仍需进一步探索。

1.3 靶向CD70的CAR-T细胞治疗的缺陷

尽管CD70 CAR-T细胞疗法在急性髓系白血病等血液系统恶性肿瘤治疗中取得重大进展,但由于其固有缺陷,使实体瘤治疗疗效不佳。首先,靶抗原的异质性,这与实体瘤中常常存在靶抗原下调、突变或缺失有关。其次,CD70 CAR-T细胞在TME中的

浸润和持久性有限,阻碍其在实体瘤中发挥杀伤作用。相比于血液系统恶性肿瘤,实体瘤形成组织病理学结构,表现为血管组织丰富、结构完整性差、淋巴回流缺失等,这一差别是导致实体瘤中CD70 CAR-T细胞浸润性差的主要原因^[15]。基于上述原因,CAR-T细胞疗法在实体瘤及相关恶性肿瘤中难以开展。为了解决上述问题,多种CD70 CAR-T细胞联合疗法已进入实验及临床试验阶段。

2 CD70联合其他靶点的CAR-T细胞疗法

由于实体瘤组织中抗原异质性,很难选择单一抗原作为CAR-T细胞治疗的通用靶点,双特异性CAR-T细胞有效地解决了这一难题。其中,将靶向两个抗原的scFv串联构建的CAR-T(tandem CAR-T, Tan CAR-T)细胞是常用的技术。Tan CAR-T细胞疗法是将靶向两种抗原识别域连接起来,任意一种抗原出现在肿瘤细胞表面时,都会导致T细胞激活和细胞毒性。多项研究^[16-17]表明,Tan CAR-T细胞往往可以显示出更强的持久性,减轻抗原逃逸,增强抗肿瘤效能,因此具有较大的发展空间。

2.1 CD70和B7H3的串联CAR-T细胞疗法

2.1.1 B7H3(CD276)

B7H3是一种穿膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族B7家族成员。B7H3在正常组织中呈低表达,而在多种肿瘤组织中呈高表达,包括神经母细胞瘤、神经胶质瘤、黑色素瘤等。B7H3主要通过两方面促进肿瘤细胞增殖、存活和化疗耐药。一是诱导肿瘤细胞恶性表型的改变;二是通过调控肿瘤免疫微环境抑制抗肿瘤免疫应答^[18]。基于其促肿瘤效应,靶向B7H3抗肿瘤策略应运而生,单克隆抗体、双特异性抗体、抗体药物偶联和CAR-T细胞在内的多种疗法已经在临床前及临床试验中进行了安全性和有效性的评估,这表明了B7H3是一个有前途的肿瘤免疫治疗靶点^[19]。

2.1.2 CD70和B7H3串联的Tan CAR-T细胞疗法

联合B7-H3和CD70作为CAR-T细胞治疗靶点的相关研究引起广泛关注。这两种抗原均在多个实体瘤中高表达,包括脑、肾、乳腺、肝、食管和结肠等肿瘤组织中。此为以靶向CD70和B7H3的Tan CAR-T细胞疗法在不同实体瘤中的应用奠定了基础^[17]。

在人肺癌和黑色素瘤的两种小鼠临床前模型中,YANG等^[17]评估了Tan CAR-T细胞的抗肿瘤能力。与暴露于单一靶点相比,两种抗原的相遇介导了Tan CAR-T细胞更高的细胞因子分泌。Tan CAR-T细胞能同时识别CD70和B7H3两种抗原,不仅表现出优异的抗肿瘤效能,而且能够以比单靶点CAR-T细胞更低的剂量诱导肿瘤消退。这种效能是Tan CAR-T

细胞在同时接受两种抗原刺激下发挥出的潜在功能。但考虑到效应细胞的低剂量,输注 Tan CAR-T 细胞可能不足以完全消除肿瘤。因此,评估可以有效诱导肿瘤消退的输注剂量对于 Tan CAR-T 细胞疗法的未来研究十分有益。

总之,CD70 与 B7H3 高表达于多种实体瘤,两者结合形成的 Tan CAR-T 细胞表现出较强的抗肿瘤活性和更佳的肿瘤控制力,拓宽了 CAR-T 细胞的靶向范围,以便于应用于更多实体瘤的治疗,尤其是多发性实体瘤和黑色素瘤。

2.2 CD19 和 CD70 的串联 CAR-T 细胞疗法

2.2.1 CD19

CD19 在大多数急慢性淋巴细胞白血病和 B 细胞淋巴瘤中表达,因此作为重要标志物被广泛应用于上述疾病的诊断和预后判断^[20]。CD19 CAR-T 细胞是一种有效的免疫疗法,在化疗无效或复发患者中表现出显著的抗肿瘤活性。CD19 CAR-T 细胞在治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 中的疗效已得到证实。然而,患者症状缓解后,仍有 21%~35% 的复发率,且细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 或 CAR-T 细胞相关脑病综合征 (CAR-T-cell related-encephalopathy syndrome, CRES) 的发生率显著高于其他实体瘤患者。此外,老年患者有很高的与免疫治疗相关的严重神经毒性风险^[21]。

2.2.2 CD19 和 CD70 双靶点 CAR-T 细胞治疗

CD70 作为 TNF 受体家族的一员,在包括 71% 的 DLBCL 在内的多种恶性肿瘤中表达^[22]。研究^[23-24]证实,CD70 的高水平表达与 DLBCL 的不利结果有关,这表明 CD70 可能成为 DLBCL 的潜在治疗靶点。此外,在实验动物模型中,CD70 CAR-T 细胞可以有效地减少肿瘤负荷而不会损害免疫反应^[7]。这表明 CD70 可能作为 DLBCL 中的潜在治疗靶点。

TU 等^[25]报告了 1 例 DLBCL 的老年患者,多次常规治疗后复发,接受了靶向 CD19 和 CD70 的 Tan CAR-T 细胞治疗。患者在无 CRS、CRES 或任何其他严重不良反应的情况下实现了 17 个月的无病生存。该患者在 CD19 CAR-T 细胞和 CD70 CAR-T 细胞输注后第 7 天出现 CAR-T 细胞峰值扩增,患者的临床症状在第 10 天得到缓解。在输注后第 321 天仍然可检测到 CAR-T 细胞。同样,LOCKE 等^[26]在 32 例患者中评估了 Tan CAR-T 细胞的疗效,在随访 24 个月中,有 11 例 (34%) 患者疗效显著。即使体内检测不到基因标记的 CAR-T 细胞,却仍可保持持续的反应。以上研究表明,与单独应用 CD19 CAR-T 细胞相比,Tan CAR-T 细胞可以使患者体内的 CAR-T 细胞

长期生存并维持高水平状态,增加了治疗的有效性和持久性。迄今为止,在 CD70 CAR-T 细胞治疗的临床前研究中,尚未报告严重的不良反应,如 CRS^[27]。上述患者的持久缓解和无严重临床毒性表明,在 DLBCL 患者中应用 CD19 和 CD70 串联的 Tan CAR-T 细胞治疗是潜在有益和安全的。

总之,以往的 CAR-T 细胞只具有单特异性,难以解决肿瘤抗原下调引起的复发等问题。然而,Tan CAR-T 细胞大大改善了 CAR-T 细胞疗效,为 CD70 CAR-T 细胞疗法的未来发展开辟了新的方向。

3 靶向 CD70 的 CAR-T 细胞联合 PARP 抑制剂疗法

3.1 PARP

PARP 家族共有 18 个亚型,其亚型在宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌等肿瘤组织中高表达^[8]。当 DNA 损伤时,PARP1/PARP2 快速激活,通过与 DNA 损伤位点结合,催化多聚 ADP 及蛋白底物的合成,从而募集更多的 DNA 修复蛋白到达损伤位点,参与损伤的修复^[28]。PARP 抑制剂能够与 PARP1/PARP2 催化位点结合,使 PARP 蛋白不能从 DNA 损伤位点脱落,导致 DNA 修复停滞。同时,PARP 抑制剂促进非同源末端的连接,增加修复的错误率,从而造成癌细胞死亡。奥拉帕利 (olaparib, OLA) 作为 PARP 抑制剂的主要代表药物,可以阻断 PARP 参与的单链损伤修复通路,通过抑制基因同源重组,杀灭突变的癌细胞^[29]。多项临床研究表明,在 OLA 单一用药或与不同作用机制的抗肿瘤药物联合用药方面均取得了重大进展。

3.2 与 PARP 抑制剂联合治疗增强实体瘤疗效

CD70 CAR-T 细胞疗法联合 PARP 抑制剂疗法可以在一定程度上抵消 CAR-T 细胞疗法的固有弊端,使其应用范围大大增加。

3.2.1 PARP 抑制剂促进 CD70 CAR-T 细胞的存活、募集及浸润的持久性

Ji 等^[30]利用人肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinomas, ccRCC) 的小鼠异种移植瘤模型来探索 CD70 CAR-T 细胞联合 PARP 抑制剂的疗效。用 OLA 预处理的 CD70 CAR-T 细胞在促进 ccRCC 细胞凋亡的同时保护 CAR-T 细胞免于凋亡,部分 CAR-T 细胞得以存活。CAR-T 细胞+OLA 组的血清中 TNF- α 、IL-2 和 IFN- γ 等细胞因子持续保持在高水平,这对于 CAR-T 细胞募集具有重要意义。CAR-T 细胞注射入小鼠体内 15 d 后,CAR-T 细胞+OLA 组的血液中观察到 CAR-T 细胞,对照组则未观察到,这支持了 PARP 抑制剂促进了 CD70 CAR-T 细胞浸润的持久性。实验结果显示,OLA 与 CD70 CAR-T 细胞联合治疗对 ccRCC 异种移植瘤的抑制效果更佳,荷瘤小鼠存活率显著提升。

3.2.2 PARP 抑制剂激活 cGAS/STING 通路增强 CAR-T 细胞疗效

SEN 等^[31]研究发现,OLA 处理 ccRCC 后,cGAS/STING 信号通路被激活,细胞质中的 DNA 和 DNA 损伤标志物 γ H2AX 增加。cGAS/STING 信号通路中的信号转导分子和关键调节因子 cGAS 以及 STING、TBK1 和 IRF3 等的磷酸化均都上调。伴随着 IFN- β 表达的上调,CD8⁺ T 细胞趋化性的关键介质如 CCL5 和 CXCL10 的平行增加,CD8⁺CAR-T 细胞持续增加,其分泌大量颗粒酶 B,最终促进了肿瘤的溶解。XU 等^[32]研究了敲除 cGAS/STING 的 CD70 CAR-T 细胞联合应用 OLA,OLA 诱导的 CCL5 和 CXCL10 等介质的释放明显降低,CD8⁺CAR-T 细胞募集和颗粒酶 B 表达被消除。这表明 PARP 抑制剂诱导促炎细胞因子的产生和 CAR-T 细胞在 TME 中的渗透和持久性依赖 cGAS/STING 途径。上述研究表明,PARP 抑制剂激活 cGAS/STING 通路,调节了 TME,改变了原有的免疫刺激信号的平衡,使低剂量 CD70 CAR-T 细胞也能达到相同疗效。

总之,以上研究论述了 PARP 抑制剂联合 CD70 CAR-T 细胞治疗 ccRCC 的机制,为 CD70 CAR-T 细胞在实体瘤中的治疗提供了一种有前景的辅助治疗策略。

4 靶向 CD70 的 CAR-T 细胞联合 OV 疗法

4.1 OV

OV 是一类具有抗肿瘤作用病毒的总称,能选择性在肿瘤细胞内复制、破坏肿瘤细胞,产生细胞碎片和抗原,引发机体抗肿瘤免疫反应。还能破坏血管内皮细胞,影响肿瘤组织血供。此外,OV 还具有 TME 调节功能,形成促炎微环境,以增加 T 细胞的浸润。OV 选择性作用于肿瘤细胞而不会对正常细胞造成感染或破坏,是由于病毒受体特异性介导病毒进入肿瘤细胞,与正常细胞相比,肿瘤细胞具有高代谢及高复制活性,肿瘤驱动的突变也是病毒复制所需^[33]。OV 通过选择性杀死肿瘤细胞和诱导系统抗肿瘤免疫反应的双重作用机制来达到治疗目的。这使 OV 成为与新兴免疫疗法协同作用的潜在合作伙伴^[34]。

4.2 OV 促进促炎微环境的形成并增加 CD70 CAR-T 细胞的浸润

胶质母细胞瘤是一种恶性侵袭性肿瘤,CD70 CAR-T 细胞在治疗胶质母细胞瘤时 T 细胞浸润不佳,从而导致疗效差^[35]。

ZHU 等^[36]将溶瘤性单纯疱疹病毒-1 (herpes simplex virus, HSV-1) 与 CD70 CAR-T 细胞相结合,构建了人源性胶质瘤细胞的小鼠异种移植瘤模型。

在与 CD70 CAR-T 细胞共培养过程中,HSV-1 可诱导 TME 中 I 型 IFN 的作用增强,从而刺激宿主的适应性免疫,促进 CD8⁺ T 细胞增殖、效应器功能和免疫记忆形成。IFN- β 可抑制 Treg 细胞的活化和增殖,破坏肿瘤微血管^[37]。同时,联合培养后,细胞因子如 IL-6、IL-8、TNF- α 和 TNF- β 1 显著增加,而抗炎因子 TGF- β 1、IL-10 和 IL-4 水平显著降低。TNF- α 和其他主要促炎介质可诱导 T 细胞趋化因子释放,在免疫细胞的募集中发挥重要作用^[38]。通过这种作用,肿瘤由“冷”转化为“热”免疫微环境,从而增加 CD70 CAR-T 细胞的浸润^[39]。浸润的 T 细胞杀死表达特异性抗原的肿瘤细胞后,由于细胞毒性穿孔素和颗粒酶 B 的局部释放,会引起免疫相关的“旁观者效应”,这种效应可以杀死肿瘤细胞附近不表达直接抗原的肿瘤细胞^[40]。

5 靶向 CD70 的 CAR-T 细胞联合表观遗传学调节剂疗法

5.1 表观遗传学调节剂

表观遗传学调节是调节基因表达的频率、速度或者表达度的过程,与基因序列的变化无关。这种调节的失调或减弱是造成细胞或机体老化和癌变等的原因之一。表观遗传学调节剂正是通过调节 DNA 甲基化或组蛋白修饰等基因表达水平,从而增强或减弱某种抗原的表达,激活或抑制相应酶的活性,起到抗肿瘤的效果。其中,低甲基化试剂(包括地西他滨和奇达胺)作为表观遗传学调节剂与 CD70 CAR-T 细胞联合应用于多种类型肿瘤,尤其是血液系统恶性肿瘤研究中。

5.2 表观遗传学调节剂提高 CD70 表达水平并增强 CAR-T 细胞疗效

多项研究结果^[41-42]表明,CAR-T 细胞的疗效主要取决于靶抗原表达密度。对低密度抗原肿瘤细胞的反应不足会导致肿瘤复发或对 CAR-T 细胞治疗产生耐药性^[43]。RIETHER 等^[44]的研究证实,低甲基化试剂可提高 AML 母细胞的 CD70 表达水平。CHENG 等^[44]研究证实,地西他滨和奇达胺单独或联合应用,增加了小鼠体内 AML 细胞中 CD70 表达阳性细胞的 CD70 的表达水平,而不影响 CD70 表达阴性细胞中 CD70 的表达。进一步的研究数据^[45]表明,当 AML 细胞暴露于地西他滨或奇达胺时,CD70 的表达上调,其机制是减少 CD70 启动子的甲基化并增强 CD70 的转录因子 SP-1 的转录,地西他滨与奇达胺联合使用可以产生更强的表达谱,而 CD70 上调反过来促进了 CD70 CAR-T 细胞的激活。因此,在体内将地西他滨或奇达胺与 CD70 CAR-T 细胞联合疗法是一种很有前途的治疗方向。总之,CD70 CAR-T 细胞联合表观

遗传学调节剂处理可提升其治疗的有效性。然而, 目前大部分研究还停留在基础研究和临床前研究阶段, 临床研究的相关进展仍然相当缺乏^[46]。

6 结 语

近年来, 联合治疗已经成为 CAR-T 细胞疗法新的发展方向。本文主要综述了 CD70 CAR-T 细胞结合 PARP 抑制剂、OV 和表观遗传学调节剂的联合疗法。然而, 目前 CD70 CAR-T 细胞的联合疗法大部分停留在实验研究阶段, CD70 CAR-T 细胞因设计复杂、生产成本较高, 联合治疗的临床试验和临床转化还有待研究, 联合应用的机制和在动物与人体间的作用差异也有待进一步探索。此外, CAR-T 细胞联合放化疗和益生菌、免疫检查点抑制剂及其他生物材料等联合疗法的研究也在如火如荼地进行, CD70 CAR-T 细胞未来有望联合这些新的方法进行临床前实验和临床治疗。相信随着靶向 CD70 CAR-T 细胞疗法的进步和联合治疗机制的不断完善, 未来将会广泛应用于临床并真正造福患者。

[参 考 文 献]

- [1] SAUER T, PARIKH K, SHARMA S, *et al.* CD70-specific CAR T cells have potent activity against acute myeloid leukemia without HSC toxicity[J/OL]. *Blood*, 2021, 138(4): 318-330[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8323977/>. DOI: 10.1182/blood.2020008221.
- [2] STERNER R C, STERNER R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 69[2024-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33824268/>. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.
- [3] MA S, LI X C, WANG X Y, *et al.* Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2548-2560[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854376/>. DOI: 10.7150/ijbs.34213.
- [4] 刘斌超, 林志国. CD70 在脑胶质瘤中的研究现状[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27(3): 229-231. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.026.
- [5] 杨凡, 纪锋, 郭志刚. 靶向 CD70 抗肿瘤药物的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(7): 686-691. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.012.
- [6] 王兵, 郭睿婷, 赵明峰. 以 CD27 的胞外结构域为嵌合抗原受体构建靶向 CD70 的 CAR-T 细胞[J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45(7): 1029-1037.
- [7] SHAFFER D R, SAVOLDO B, YI Z Z, *et al.* T cells redirected against CD70 for the immunotherapy of CD70-positive malignancies[J/OL]. *Blood*, 2011, 117(16): 4304-4314[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3087480/>. DOI: 10.1182/blood-2010-04-278218.
- [8] SUN R X, LUO H, SU J W, *et al.* Olaparib suppresses MDSC recruitment via SDF1 α /CXCR4 axis to improve the anti-tumor efficacy of CAR-T cells on breast cancer in mice[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 60-74. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.09.034.
- [9] 肖萌, 史渊源. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的现状与展望[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2023, 50(5): 953-961. DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0130.
- [10] PANOWSKI S H, SRINIVASAN S, TAN N, *et al.* Preclinical development and evaluation of allogeneic CAR T cells targeting CD70 for the treatment of renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(14): 2610-2624. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2931.
- [11] LEICK M B, SILVA H, SCARFÒ I, *et al.* Non-cleavable hinge enhances avidity and expansion of CAR-T cells for acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(5): 494-508.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.04.001.
- [12] LONG A H, HASO W M, SHERN J F, *et al.* 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors[J/OL]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 581-590[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4458184/>. DOI: 10.1038/nm.3838.
- [13] LANDONI E, FUCÁ G, WANG J, *et al.* Modifications to the framework regions eliminate chimeric antigen receptor tonic signaling[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(4): 441-453[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137530/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0451.
- [14] CHENG J L, GE T, ZHU X J, *et al.* Preclinical development and evaluation of nanobody-based CD70-specific CAR T cells for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(7): 2331-2346. DOI: 10.1007/s00262-023-03422-6.
- [15] 李梦媛, 蒋小猛, 孙沁怡, 等. CAR-T 新型联用策略治疗实体瘤研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2023, 54(4): 443-449. DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023030101.
- [16] HEGDE M, MUKHERJEE M, GRADA Z, *et al.* Tandem CAR T cells targeting HER2 and IL13R α 2 mitigate tumor antigen escape[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8): 3036-3052. DOI: 10.1172/JCI83416.
- [17] 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/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7622-7634 [2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359081/>. DOI: 10.7150/thno.43991.
- [18] 黄明燕, 刘秋燕. 基于 B7H3 促瘤机制的靶向抗肿瘤策略: 机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(5): 365-372. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.001.
- [19] 王利瑞, 徐纪海, 高庆, 等. 共刺激分子 B7-H3 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2023, 45(6): 401-403, 396. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0947.2023.06.001.
- [20] VIARDOT A, SALA E. Investigational immunotherapy targeting CD19 for the treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(7): 773-784. DOI: 10.1080/13543784.2021.1928074.
- [21] SCHUSTER S J, BISHOP M R, TAM C S, *et al.* Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.
- [22] LENS S M, DRILLENBURG P, DEN DRIJVER B F, *et al.* Aberrant expression and reverse signalling of CD70 on malignant B cells[J]. *Br J Haematol*, 1999, 106(2): 491-503. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01573.x.
- [23] PHILLIPS T, BARR P M, PARK S I, *et al.* A phase 1 trial of SGN-

- CD70A in patients with CD70-positive diffuse large B cell lymphoma and mantle cell lymphoma[J/OL]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(2): 297-306[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440937/>. DOI: 10.1007/s10637-018-0655-0.
- [24] BERTRAND P, MAINGONNAT C, PENTHER D, *et al.* The costimulatory molecule CD70 is regulated by distinct molecular mechanisms and is associated with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52(8): 764-774. DOI: 10.1002/gcc.22072.
- [25] TU S F, ZHOU X, GUO Z L, *et al.* CD19 and CD70 dual-target chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of relapsed and refractory primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1350[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6904344/>. DOI: 10.3389/fonc.2019.01350.
- [26] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, *et al.* Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 31-42[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6733402/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [27] WANG Q J, YU Z Y, HANADA K I, *et al.* Preclinical evaluation of chimeric antigen receptors targeting CD70-expressing cancers [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2267-2276[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411349/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1421.
- [28] 段雯雯, 张永强. PARP抑制剂奥拉帕利在乳腺癌治疗中的临床研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(16): 3134-3138. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.16.038.
- [29] 孙成, 胡海勋, 王孟锦, 等. 奥拉帕利片在中国成年肿瘤患者中的生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(7): 1023-1027. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.07.024.
- [30] JI F, ZHANG F, ZHANG M M, *et al.* Targeting the DNA damage response enhances CD70 CAR-T cell therapy for renal carcinoma by activating the cGAS-STING pathway[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 152[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8461872/>. DOI: 10.1186/s13045-021-01168-1.
- [31] SEN T, RODRIGUEZ B L, CHEN L M, *et al.* Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Discov*, 2019, 9(5): 646-661[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563834/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1020.
- [32] XU N, PALMER D C, ROBESON A C, *et al.* STING agonist promotes CAR T cell trafficking and persistence in breast cancer[J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(2): e20200844[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780733/>. DOI: 10.1084/jem.20200844.
- [33] KLEMM F, MAAS R R, BOWMAN R L, *et al.* Interrogation of the microenvironmental landscape in brain tumors reveals disease-specific alterations of immune cells[J/OL]. *Cell*, 2020, 181(7): 1643-1660. e17[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8558904/>. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.007.
- [34] TWUMASI-BOATENG K, PETTIGREW J L, EUNICE KWOK Y Y E, *et al.* Oncolytic viruses as engineering platforms for combination immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7): 419-432. DOI: 10.1038/s41568-018-0009-4.
- [35] FRAIETTA J A, LACEY S F, ORLANDO E J, *et al.* Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia[J/OL]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 563-571[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117613/>. DOI: 10.1038/s41591-018-0010-1.
- [36] ZHU G D, ZHANG J W, ZHANG Q, *et al.* Enhancement of CD70-specific CAR T treatment by IFN- γ released from oHSV-1-infected glioblastoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(10): 2433-2448. DOI: 10.1007/s00262-022-03172-x.
- [37] ZHAO Z G, CONDOMINES M, VAN DER STEGEN S J C, *et al.* Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR T cells[J/OL]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 415-428[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003056/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.09.004.
- [38] SON D S, KABIR S M, DONG Y L, *et al.* Characteristics of chemokine signatures elicited by EGF and TNF in ovarian cancer cells[J/OL]. *J Inflamm*, 2013, 10(1): 25[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694479/>. DOI: 10.1186/1476-9255-10-25.
- [39] PIKOR L A, BELL J C, DIALLO J S. Oncolytic viruses: exploiting cancer's deal with the devil[J]. *Trends Cancer*, 2015, 1(4): 266-277. DOI: 10.1016/j.trecan.2015.10.004.
- [40] SCHIETINGER A, PHILIP M, LIU R B, *et al.* Bystander killing of cancer requires the cooperation of CD4⁺ and CD8⁺ T cells during the effector phase[J/OL]. *J Exp Med*, 2010, 207(11): 2469-2477[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964573/>. DOI: 10.1084/jem.20092450.
- [41] WATANABE K, TERAKURA S, MARTENS A C, *et al.* Target antigen density governs the efficacy of anti-CD20-CD28-CD3 ζ chimeric antigen receptor-modified effector CD8⁺ T cells[J]. *J Immunol*, 2015, 194(3): 911-920. DOI: 10.4049/jimmunol.1402346.
- [42] WALKER A J, MAJZNER R G, ZHANG L, *et al.* Tumor antigen and receptor densities regulate efficacy of a chimeric antigen receptor targeting anaplastic lymphoma kinase[J/OL]. *Mol Ther*, 2017, 25(9): 2189-2201[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589087/>. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.008.
- [43] RAMAKRISHNA S, HIGHFILL S L, WALSH Z, *et al.* Modulation of target antigen density improves CAR T-cell functionality and persistence[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(17): 5329-5341[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8290499/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3784.
- [44] RIETHER C, PABST T, HÖPNER S, *et al.* Targeting CD70 with cusatumab eliminates acute myeloid leukemia stem cells in patients treated with hypomethylating agents[J/OL]. *Nat Med*, 2020, 26(9): 1459-1467[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5364335/>. DOI: 10.1038/s41591-020-0910-8.
- [45] LIU S J, WU L C, PANG J X, *et al.* Sp1/NF κ B/HDAC/miR-29b regulatory network in KIT-driven myeloid leukemia[J/OL]. *Cancer Cell*, 2010, 17(4): 333-347[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917066/>. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.03.008.
- [46] 刘毅, 李宁, 江文洋, 等. 纳米药物联合CAR-T疗法在实体肿瘤治疗中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2023, 26(1): 59-65. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2023.102.02.

[收稿日期] 2024-02-02

[修回日期] 2024-05-04

[本文编辑] 党瑞山