

文章编号 (Article ID): 1009–2137(2024)01–0297–05

· 综述 ·

NK 细胞疗法在多发性骨髓瘤治疗中的研究进展

韩帆¹, 席亚明^{2*}¹ 兰州大学第一临床医学院; ² 兰州大学第一医院血液科, 甘肃兰州 730000

摘要 多发性骨髓瘤(MM)是以骨髓中单克隆浆细胞的恶性增殖为特征的血液系统肿瘤。NK 细胞是一类具有强大自然杀伤活性的先天性淋巴细胞,能够识别并消灭肿瘤细胞和病毒感染细胞,其作为潜在的抗癌疗法引起关注。在 MM 患者中,NK 细胞的数量和功能均受到抑制,导致对骨髓瘤细胞的免疫监视和清除能力降低。恢复或增强 NK 细胞对骨髓瘤细胞的杀伤作用是 MM 免疫治疗的一个重要策略,目前针对 NK 细胞相关治疗在临床试验中取得了一定进展。本文对 NK 细胞在 MM 免疫治疗中应用前景的最新研究进展作一综述。

关键词 多发性骨髓瘤;造血微环境;NK 细胞;治疗进展

中图分类号 R733.3

文献标识码 A

doi:10.19746/j.cnki.issn1009–2137.2024.01.048

Research Progress of NK Cell Therapy in Multiple Myeloma Treatment ——Review

HAN Fan¹, Xi Ya-Ming^{2*}¹ The First Clinical Medical College of Lanzhou University; ² Department of Hematology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

* Corresponding Author: Xi Ya-Ming, Senior Physician, Tutor of Doctorial Postgraduate. E-mail:xiyaming02@163.com

Abstract Multiple myeloma (MM) is a hematologic neoplasm characterized by malignant proliferation of monoclonal plasma cells in the bone marrow. NK cells, a class of innate lymphocytes with potent natural killer activity, are capable of recognizing and destroying tumor cells and virally infected cells, and have attracted attention as a potential anticancer therapy. In patients with MM, NK cells are suppressed in number and function, resulting in reduced immune surveillance and clearance of myeloma cells. Restoring or enhancing the killing effect of NK cells on myeloma cells is an important strategy for MM immunotherapy, and some progress has been made in clinical trials targeting NK cell-related therapies. This article reviews the research progress on the applications prospects of NK cell in MM immunotherapy.

Key words multiple myeloma; hematopoietic microenvironment; NK cell; research progress

J Exp Hematol 2024, 32(1):297–301

多发性骨髓瘤(MM)是一种以骨髓中浆细胞单克隆增殖为特征的血液系统恶性肿瘤,发病率约占血液系统恶性肿瘤的 10%^[1],是目前第二常见的血液系统肿瘤^[2]。虽然新型药物及免疫治疗的发展使 MM 患者的预后得到了极大的改善,但目前仍无法治愈^[3]。自然杀伤(NK)细胞是一类具有强大自然杀伤活性的先天性免疫淋巴细胞,能够识别并消灭肿瘤细胞和病毒感染细胞,MM 患者 NK 细胞的数量和功能均受到抑制,导致对骨髓瘤细胞的免疫监视和清除能力降低。NK 细胞功能障碍的原因可能与骨髓微环境中的多种因素有关。恢复或增强 NK 细胞对骨髓瘤细胞的杀伤作用是 MM 免疫治疗的一个重要策略。本综述介绍 NK 细胞免疫功能,MM 患者肿瘤微环境对 NK 细胞的影响,探讨 NK 细胞疗法应用于 MM 的未来发展前景。

NK 细胞

NK 细胞来源及分类

NK 细胞是先天性免疫系统组成成分,属于先天淋巴细胞(ILC)家族,以非 MHC 限制的方式直接识别并消灭肿瘤细胞和病毒感染细胞,并间接改善抗体和 T 细胞介导的细胞免疫反应。NK 细胞介导的细胞毒性和细胞因子释放影响其他先天免疫细胞的活性,并赋予 NK 细胞调节功能,影响抗原特异性、HLA 限制性 T 和 B 细胞反应^[4]。NK 细胞起源于骨髓(BM)中 CD34 造血干细胞(HSC),在 BM 及次级

* 通信作者:席亚明,主任医师,博士研究生导师. E-mail:xiyaming02@163.com

2023–07–03 收稿;2023–08–03 接受

淋巴器官如肝脏、扁桃体、淋巴结、胸腺中发育成熟并迁移到各解剖部位。NK 细胞根据表面蛋白 CD56 和 CD16 的相对表达分为: CD56^{bright} CD16^{+/-} 和 CD56^{dim} CD16^{bright}。CD56^{bright} NK 细胞在外周血中数量较少,主要产生细胞因子起免疫调节作用。循环中 90% 的 NK 细胞是 CD56^{dim},可以介导感染和/或恶性细胞的连续杀伤^[5]。

NK 细胞杀伤靶细胞的作用机制

NK 细胞经刺激性受体激活后通过 NK 细胞介导的细胞毒性如 Fas/FasL 途径直接或通过促炎细胞因子如 IFN- γ 释放间接消除靶细胞。抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 作用是靶向肿瘤细胞的另一种方法,直接释放颗粒酶和穿孔素,增加细胞膜通透性,引起靶细胞裂解。NK 细胞通过细胞因子增强或减少巨噬细胞和 T 细胞的活性,调节巨噬细胞和 T 细胞反应杀死靶细胞^[6]。

NK 细胞受体及功能

NK 细胞表达具有激活或抑制功能 (或两者) 的受体,通过受体信号输入的平衡产生对靶细胞细胞毒性的反应或耐受。激活性受体包括 DNAM-1、CD16、NKG2D 和天然细胞毒性受体 (NCR) 家族成员 NKp30、NKp40、NKp44、NKp46 和 NKG2C^[7]。NCR 在 NK 细胞对靶细胞的细胞毒性起主要作用,调节先天性和适应性免疫反应。CD16 是 NK 细胞表达的最有效激活受体,通过 ADCC 作用激活 NK 细胞^[5]。NKG2D 通过 DAP10 衔接蛋白转导激活信号;NKG2D 可以识别在肿瘤细胞中上调的 MICA/B 和 ULBPs,肿瘤细胞脱落的可溶性 NKG2D-L 可能参与肿瘤逃逸机制^[8]。NK 细胞的抑制性受体包括杀伤免疫球蛋白样受体 (KIR) 家族、C 型凝集素家族成员 NKG2A、程序性死亡受体-1 (PD-1)、TIGIT、CD96、TIM-3 和 CD161^[9] 等。抑制受体可防止杀死正常细胞并限制 NK 细胞产生炎症细胞因子。KIR 是跨膜糖蛋白家族的成员,存在于 NK 细胞表面,与靶细胞上的 MHC I 类分子结合,与配体结合抑制 NK 的细胞毒性作用并逃避免疫监视^[10]。NKG2A 为分化过程中表达的 NKR,识别非经典 HLA-E、NKG2A 和 HLA-E 之间的相互作用导致 NK 细胞对所有 HLA I 类细胞的抑制。PD-1 结合肿瘤细胞表达的配体 (PD-L1),健康个体的 NK 细胞几乎不表达 PD-1,肿瘤部位可检测到高表达 PD-1 的 NK 细胞^[8]。

MM 患者的 NK 细胞

MM 是一种骨髓恶性浆细胞肿瘤,骨髓瘤细胞与骨髓微环境的相互作用与 MM 的发生和进展有关,免疫功能失调在 MM 的发生和进展中起核心作用,免疫微环境受抑和免疫功能受损有利于恶性细胞存活并促进耐药性发生^[11]。MM 早期阶段 MHC I 和抑制性 NK 细胞配体在 NK 细胞上的表达降低,激活型受体的表达升高,促进 NK 细胞的细胞毒作用。随着疾病进展,NK 细胞的抗 MM 功能逐渐受损,缺氧下调 NKG2D 和穿孔素/颗粒酶的表达,降低 NK 细胞的细胞毒性,研究发现,疾病晚期 MM 患者 NK 细胞数量和活性显著降低^[12]。低 NK 细胞功能与 MM 患者的无病生存率较低有关,NK 细胞表面 CD56 和 CD16 的上调表明出现具有高细胞毒性潜力的终末分化亚群,NK 细胞介导的免疫功能随着疾病进展而进一步恶化^[13]。微环境转化可能损害 MM 中的 NK 细胞效应功能,导致 NK 细胞毒性减弱和细胞因子产生。NK 功能的变化包括激活受体的表达水平下调和 NK 细胞上 PD-1 表达上调,使得表达 PD-L1 的 MM 细胞抑制 NK 细胞的细胞毒性^[14]。骨髓瘤细胞产生细胞因子如 IL-6 和 IL-10,抑制 IFN- γ 和 TNF- α 的产生,影响 NK 细胞的增殖和功能,同时促进 MM 细胞存活并发展为耐 NK 细胞的肿瘤细胞^[15]。NK 细胞需要激活信号裂解靶细胞,MM 细胞充分表达 NKG2D,配体是 MICA,随着疾病的进展,MICA 从 MM 细胞表面脱落,NKG2D 被内化,避免 NK 细胞通过此途径活化^[16]。骨髓瘤细胞高度表达程序性死亡配体-1 (PD-L1),PD-1/PD-L1 相互作用抑制 NK 细胞反应。NK 细胞作为抗肿瘤的第一道防线,其数量或功能变化影响 MM 发展及预后,骨髓微环境通过 NK 细胞激活或抑制性受体的调节影响 NK 细胞增殖及细胞毒性活性,因此增加 NK 细胞或改善其功能对 MM 患者有益。

NK 细胞疗法

近年来免疫疗法快速发展,NK 细胞作为人体免疫系统的“第一道防线”,直接识别并快速杀死靶细胞,无需抗原预敏和 MHC 限制。与 T 细胞相比,NK 细胞缺乏 TCR,NK 细胞的抑制受体,如 KIR 可以阻止 NK 细胞攻击正常的宿主细胞^[17],使 NK 细胞成为免疫治疗的理想候选者。自 2002 年以来,NK 细胞的抗骨髓瘤作用已被 Frohn 等^[12] 证明,增加 NK

细胞数量或改善其功能是 MM 患者的潜在疗法。

细胞因子提高 NK 细胞活性和持久性

细胞因子影响 NK 细胞增殖并增加抗肿瘤细胞毒性,基于使用直接刺激和促进 NK 细胞激活、持久性和扩增的细胞因子的治疗方法已经在一些临床前和临床研究中得到测试^[4]。

IL-15 在刺激 NK 细胞扩增和细胞毒性功能中起重要作用。重组人 IL-15 (rhIL-15) 作为单一药物给药应用于转移性恶性肿瘤患者的安全性和潜力的人体 I 期临床试验中,细胞因子释放 (CRS)、巨噬细胞活化综合征以及 rhIL-15 的不稳定和早期肾清除限制其应用^[18]。NKTR-255 是一种聚合物偶联的 rhIL-15, Rafael 等^[13]用 NKTR-255 处理 NK 细胞,增强人 NK 细胞对 MM 细胞的抗肿瘤反应, NK 活化受体和粘附分子表达上调同时增加 NK 细胞数量和 ADCC 作用及促炎细胞因子的释放,从而改善 NK 细胞介导的 MM 细胞杀伤。临床前研究支持 NKTR-255 作为 NK 细胞扩增和抗肿瘤功能的有效诱导剂,一项正在进行的 1 期开放性、多中心试验 (NCT04136756) 评估 NKTR-255 在复发或难治性 MM 治疗中的有效性及安全性,为其进一步评估 MM 的新型免疫治疗方法提供了依据。

IL-18 刺激 NK 细胞扩增并改变其表型,已经开发了几种表达 NK 细胞活化信号 (562-4BBL, OX40L) 和细胞因子 (mbIL-40, mbIL-15) 的 GE-K21 饲养层细胞系,离体扩增并产生高度活化的 NK 细胞。Thangaraj 等^[19]研究开发了一种表达 IL-18/IL-21 和 OX40L 的膜结合形式的新 K562 细胞系 (K562-OX40L-mbIL-18/-21), 该细胞明显增强 NK 细胞的扩增,增加激活信号,并增强其对 MM 细胞的细胞溶解活性。该研究证实由 K562-OX40L-mbIL-18/-21 细胞刺激 MM 患者产生 NK 细胞可能是一种潜在的 MM 治疗方法。

NK 细胞与 IL-12, IL-15 和 IL-18 的孵育产生细胞因子诱导的记忆样 (CIML) NK 细胞, CIMLNK 细胞对细胞因子再刺激的激活阈值较低^[20]。Shapiro 等^[21]研究证明供体来源的 CIMLNK 细胞输注到免疫相容的环境中以管理骨髓恶性肿瘤 HCT 后复发耐受性良好且安全,实现 NK 细胞的快速扩增和提高体内持久性。临床前研究证实 NK 细胞在抗肿瘤防御中起着相关作用,细胞因子受体信号可以调节激活和抑制受体的表达,细胞因子刺激 NK 细胞活化和增殖,增强细胞毒性,未来需要进一步临床实验明确其使用方式、有效性及安全性。

NK 细胞过继疗法

过继性 NK 细胞输注在治疗血液恶性肿瘤方面具有可行性、有效性和安全性。在 MM 中使用 NK 细胞治疗的临床研究有限。自体 NK 细胞治疗,通过白细胞去除术从患者体内获得 NK 细胞,离体激活和扩增后返回患者体内。自体 NK 细胞输注已被证明是安全且可耐受的,然而自体 NK 细胞过继移植的临床应用有限且 NK 细胞的抗肿瘤作用降低^[22]。同种异体 NK 细胞来源有脐带血 (UCB)、外周血 (PB)、人胚胎干细胞 (hESC) 或诱导多能干细胞 (iPSC),以及同源 NK 细胞系如 NK-92。一些研究报道了 MM 患者离体扩增、活化和输注自体 NK 细胞的可行性。Chang 等^[23]从新诊断 MM 患者的外周血单核细胞 (PBMC) 离体扩增 NK 细胞,在不裂解正常细胞的情况下消除了 MM 细胞,表明扩增/活化 NK 细胞可能在未来治疗 MM 中发挥作用。一项多发性骨髓瘤的 1/2 期研究中,输注脐带血扩增的 NK (UCB-NK) 细胞联合自体干细胞移植获得了有希望的结果^[24], UCB-NK 细胞表现出比 PB-NK 细胞更高的细胞毒性活性,可应用于 MM 治疗^[12]。开发 UCB 作为 NK 细胞治疗的来源的临床实验正在进行 (NCT01729091)。NK-92 细胞系在多种肿瘤中显示出抗肿瘤活性,在临床前研究中表现出良好效果, NK-92 细胞系已获得 FDA 批准用于临床试验^[25]。Williams 等^[26]使用 NK-92 细胞系进行了一项 I 期剂量递增试验,纳入 5 名 HSCT 后复发的 MM 患者,高剂量辐照 NK-92 输注安全,耐受性良好且无毒,5 例患者中 1 例达到 CR, 3 例患者仍存活,表明 NK-92 细胞系可能对难治性 MM 有效。iPSC 显示出长期的储存能力,并在扩增过程中表现出自我更新的特性, iPSC 来源的 NK 细胞具有基因工程的相对容易性、基因修饰后的克隆选择以及无需限制采集时间的优点^[17]。iPSC 衍生的 NK 细胞在血液系统疾病治疗的临床试验中观察到有希望的结果,治疗 MM 的临床试验正在进行^[27]。同种异体 NK 细胞疗法具有多种优势,移植抗宿主病 (GVHD) 发生率低,安全性较高,无需等待数周回输, NK 细胞的每个组织来源具有优势和挑战,需要进一步临床实验确定其应用。

CAR-NK 疗法

CAR-NK 细胞疗法具有安全性高、成本低和抗肿瘤潜力高等有利特征。CAR-NK 细胞相对于过继疗法安全,不介导并可能降低 GVHD, CRS 和肿瘤溶解综合征相对较少, CAR-NK 细胞可检测 MHC I 类阴性

肿瘤细胞,减少肿瘤逃逸,同时NK细胞可识别正常与肿瘤细胞,杀死靶细胞的同时避免正常细胞受到损害^[6]。因此CAR-NK细胞在治疗MM方面具有多重优势。FT555是一种GRPC5D CAR-NK细胞,在MM小鼠模型中,FT555显示出强大的肿瘤清除能力,与daratumumab联合明显提高抗MM活性并且防止daratumumab介导的自相残杀。临床前研究表明BCMA/GRPC5D双CAR-NK细胞在MM模型中的抗肿瘤功效有所提高^[28]。Karvouni等^[29]已证明来自MM患者的 α CD38-CAR-NK细胞在离体时对自体MM样品的活性增加,构建 α CD38-CAR-NK细胞为治疗MM患者提供有效且可行的免疫治疗策略。一项正在进行的I期试验中,9例接受CAR-NK细胞输注的MM患者均未观察到CRS或免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS),1例单用CAR-NK细胞治疗的患者获得了非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR),2名患者在输注CAR-NK细胞和daratumumab后获得缓解,证实CAR-NK疗法的有效性^[28]。综上所述,CAR-NK细胞疗法具有强大的应用前景,目前处于起步阶段,CAR-NK细胞存在生产成本低,缺乏有效靶标等问题,需要更多的研究来设计用于治疗MM的CAR-NK细胞,同时需要临床数据支持并克服CAR-NK细胞疗法的不足,针对MM治疗的临床实验正在进行(NCT03940833, NCT05008536, NCT05008536)^[30]。

去唾液酸化增强NK细胞功能

异常糖基化是癌症的标志,肿瘤细胞的外表面附着唾液酸过多,通过唾液酸转移酶清除^[31],唾液酸转移酶在癌症中经常失调,几种唾液酸转移酶与MM的疾病进展和预后有关,唾液酸过高可导致肿瘤细胞转移及耐药,同时导致免疫逃避,包括抑制NK细胞介导的免疫监视^[32]。肿瘤细胞上的部分唾液酸化聚糖与唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(Siglec)结合,Siglec与其同源配体相互作用后抑制细胞毒性和/或细胞因子的产生,NK细胞表达抑制受体Siglec-7和Siglec-9^[31]。Daly等^[32]研究证实肿瘤细胞的高唾液酸化有助于MM细胞逃避NK细胞的免疫监视,去唾液酸化是消除MM细胞上的唾液酸并增强NK细胞介导的细胞毒性的有效策略。去唾液酸化增强抗CD38单克隆抗体daratumumab处理后NK细胞对CD38 MM细胞的细胞毒性,使用CRISPR/Cas7靶向删除抑制性Siglec-7受体可增强NK细胞介导的细胞毒性。MM细胞去唾液酸化是一种有前途的新方法,通过降低唾液酸抑制MM细胞转移,减

少免疫逃逸从而增强NK细胞对MM的功效,与一线疗法结合提高有效的抗MM反应。

结 语

近年来免疫疗法在血液系统恶性肿瘤治疗方面取得了巨大进展,免疫疗法明显减轻细胞毒性化疗的全身毒性,NK细胞参与骨髓瘤细胞的识别及杀伤,阻止免疫逃逸机制,在MM患者中可检测到NK细胞衰老耗竭与功能受抑,影响肿瘤监视及骨髓瘤细胞清除,增加体内NK细胞数量或增强内源性NK细胞功能和持久性是治疗的关键。细胞因子刺激NK细胞增殖并增强功能,临床前及临床研究证明NK细胞过继疗法效果和可行性,开发CAR-NK可能是治疗MM的有效策略。大多数NK细胞产品仍处于早期临床前探索阶段,不可否认的是NK细胞疗法在MM免疫治疗中具有广阔的应用前景,未来为MM患者的治疗提供更多的选择。

参 考 文 献

- 1 Rajkumar SV. Multiple myeloma; 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 2022, 97(8): 1086 - 1107.
- 2 van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*, 2021, 397(10272): 410 - 427.
- 3 孙春艳, 房佰俊, 高广勋, 等. 塞利尼索联合化疗方案在复发/难治性多发性骨髓瘤治疗中的探索—来自多中心、开放标签的LAUNCH研究中中期数据结果. *临床血液学杂志*, 2023, 36(7): 468 - 472.
- 4 Sivori S, Pende D, Quatrini L, *et al.* NK cells and ILCs in tumor immunotherapy. *Mol Aspects Med*, 2021, 80: 100870.
- 5 Myers JA, Miller JS. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 85 - 100.
- 6 Khawar MB, Sun H. CAR-NK Cells: From Natural Basis to Design for Kill. *Front Immunol*, 2021, 12: 707542.
- 7 Kyrysyuk O, Wucherpfennig KW. Designing Cancer Immunotherapies That Engage T Cells and NK Cells. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 17 - 38.
- 8 Quatrini L, Della Chiesa M, Sivori S, *et al.* Human NK cells, their receptors and function. *Eur J Immunol*, 2021, 51(7): 1566 - 1579.
- 9 Sivori S, Vacca P, Del Zotto G, *et al.* Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(5): 430 - 441.
- 10 Ohmine K, Uchibori R. Novel immunotherapies in multiple myeloma. *Int J Hemato*, 2022, 115(6): 799 - 810.
- 11 Dhodapkar MV. The immune system in multiple myeloma and precursor states: Lessons and implications for immunotherapy and interception. *Am J Hematol*, 2023, 98 Suppl 2(Suppl 2): S4 - S12.

- 12 Roshandel E, Ghaffari-Nazari H, Mohammadian M, *et al.* NK cell therapy in relapsed refractory multiple myeloma. *Clin Immunol*, 2023, 246: 109168.
- 13 Fernandez RA, Mayoral JE, Pierre-Louis L, *et al.* Improving NK cell function in multiple myeloma with NKTR-255, a novel polymer-conjugated human IL-15. *Blood Adv*, 2023, 7(1): 9–19.
- 14 Soekojo CY, Chng WJ. The evolution of immune dysfunction in multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 2022, 109(5): 415–424.
- 15 Laskowski TJ, Biederstädt A, Rezvani K. Natural killer cells in anti-tumour adoptive cell immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(10): 557–575.
- 16 Reina-Ortiz C, Giraldo D, Azaceta G, *et al.* Harnessing the Potential of NK Cell-Based Immunotherapies against Multiple Myeloma. *Cells*, 2022, 11(3): 392.
- 17 Goldenson BH, Hor P, Kaufman DS. iPSC-Derived Natural Killer Cell Therapies - Expansion and Targeting. *Front Immunol*, 2022, 13: 841107.
- 18 Conlon KC, Lugli E, Welles HC, *et al.* Redistribution, hyperproliferation, activation of natural killer cells and CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 74–82.
- 19 Thangaraj JL, Phan MT, Kweon S, *et al.* Expansion of cytotoxic natural killer cells in multiple myeloma patients using K562 cells expressing OX40 ligand and membrane-bound IL-18 and IL-21. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(3): 613–625.
- 20 Romee R, Rosario M, Berrien-Elliott MM, *et al.* Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia. *Sci Transl Med*, 2016, 8(357): 357ra123.
- 21 Shapiro RM, Birch GC, Hu G, *et al.* Expansion, persistence, and efficacy of donor memory-like NK cells infused for posttransplant relapse. *J Clin Invest*, 2022, 132(11): e154334.
- 22 Granzin M, Wagner J, Köhl U, *et al.* Shaping of Natural Killer Cell Antitumor Activity by Ex Vivo Cultivation. *Front Immunol*, 2017, 8: 458.
- 23 Chang SK, Hou J, Chen GG, *et al.* Carfilzomib combined with ex vivo-expanded patient autologous natural killer cells for myeloma immunotherapy. *Neoplasma*, 2018, 65(5): 720–729.
- 24 Shah N, Li L, McCarty J, *et al.* Phase I study of cord blood-derived natural killer cells combined with autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2017, 177(3): 457–466.
- 25 Heipertz EL, Zynda ER, Stav-Noraas TE, *et al.* Current Perspectives on “Off-The-Shelf” Allogeneic NK and CAR-NK Cell Therapies. *Front Immunol*, 2021, 12: 732135.
- 26 Williams BA, Law AD, Routy B, *et al.* A phase I trial of NK-92 cells for refractory hematological malignancies relapsing after autologous hematopoietic cell transplantation shows safety and evidence of efficacy. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 89256–89268.
- 27 Cichocki F, van der Stegen SJC, Miller JS. Engineered and banked iPSCs for advanced NK- and T-cell immunotherapies. *Blood*, 2023, 141(8): 846–855.
- 28 Huang R, Wen Q, Zhang X. CAR-NK cell therapy for hematological malignancies; recent updates from ASH 2022. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 35.
- 29 Karvouni M, Vidal-Manrique M, Susek KH, *et al.* Challenges in α CD38-chimeric antigen receptor (CAR)-expressing natural killer (NK) cell-based immunotherapy in multiple myeloma: Harnessing the CD38dim phenotype of cytokine-stimulated NK cells as a strategy to prevent fratricide. *Cytotherapy*, 2023, 25(7): 763–772.
- 30 唐文娇, 李燕, 郑宇欢, 等. 嵌合抗原受体自然杀伤细胞免疫治疗多发性骨髓瘤研究进展. *中国医学科学院学报*, 2023, 45(2): 290–297.
- 31 Dobie C, Skropeta D. Insights into the role of sialylation in cancer progression and metastasis. *Br J Cancer*, 2021, 124(1): 76–90.
- 32 Daly J, Sarkar S, Natoni A, *et al.* Targeting hypersialylation in multiple myeloma represents a novel approach to enhance NK cell-mediated tumor responses. *Blood Adv*, 2022, 6(11): 3352–3366.