

T 细胞免疫疗法在急性髓系白血病中的治疗作用研究进展

呼日乐巴特尔¹, 苏力德^{2,3}, 立新¹

(1. 内蒙古民族大学附属医院 心血管内科, 通辽 028000; 2. 内蒙古国际蒙医医院 药学部, 呼和浩特 010000; 3. 内蒙古蒙药药效物质与质量控制工程技术研究中心 中蒙药分析实验室, 呼和浩特 010000)

摘要: 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种髓系原始细胞克隆增生的恶性血液肿瘤, 具有高度异质性。AML 的发生、发展与 T 细胞表型和功能的改变密切相关, 可使 T 细胞群发生异常, 最终导致机体免疫功能衰竭。近些年来, 在研究者利用 T 细胞抗肿瘤活性治疗 AML 的过程中发现, 患者体内功能恢复的 T 细胞对白血病细胞具有较强的抑制作用。目前, 基于 T 细胞的免疫疗法可分为肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)治疗、双特异性抗体招募 T 细胞治疗、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗、嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗和肿瘤特异性受体基因转导的 T 细胞(tumor-specific receptor gene-transduced T cell, TCR-T)治疗。该文结合了近年来国内外报道 T 细胞免疫疗法的研究进展, 全面综述 T 细胞免疫疗法对 AML 治疗的作用及其机制, 以期为临床治疗 AML 提供新策略。

关键词: 急性髓系白血病; T 细胞免疫治疗; 双特异性抗体

中图分类号: R967; R556.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2025)02-0223-07

急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)是一种血液系统恶性克隆性疾病, 造血干细胞发生增殖失控、分化障碍、凋亡受阻等一系列现象, 从而使细胞发育停滞于不同阶段。在骨髓和其他组织中大量增殖的白血病细胞浸润其他非造血组织和器官, 并抑制正常造血功能^[1]。AML 根据其病变细胞形态学分为 M0~M7 亚型。由于 AML 的亚型较多, 临床上治疗主要以细胞毒性化疗为主, 但完全缓解率较低, 预后较差, 复发较多。多项临床研究表明, AML 患者体内 T 细胞及其免疫功能遭到严重破坏, 包括 T 细胞衰竭、Treg 增多、Th 减少和 T 细胞转录因子活性失调^[2]。本文从肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)治疗、双特异性抗体招募 T 细胞治疗、免疫检查点

抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗、嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗和肿瘤特异性受体基因转导的 T 细胞(tumor-specific receptor gene-transduced T cell, TCR-T)治疗等方面, 阐述 T 细胞免疫疗法治疗 AML 的细胞毒性机制, 以期为临床治疗 AML 提供理论基础和新策略。

1 AML 对 T 细胞的影响

首先, AML 患者体内肿瘤微环境使 T 细胞转录因子 NF- κ B 的表达下调和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain 3, TIM-3)、PD-1、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白 (T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)等免疫检查点分子的表达上调, 导致 T 细胞增殖被抑制和功能障碍^[3](图 1)。一项体外研究显示, 将 T 细胞与 AML 患者血浆共同培养会抑制 T 细胞增殖和激活^[4]。此外, 白细胞免疫球蛋白样受体 B4(leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 4, LILRB4)是存在于单核细胞 AML(M4 和 M5 亚型)细胞表面的一种抑制性免疫检查点受体。LILRB4 介导精氨酸酶 1 的释放, 从而直接抑制 T 细胞生长增殖和细

收稿日期: 2023-08-09

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2023YFSH0064); 内蒙古自治区慢性病(蒙)中西医结合基础研究与转化创新中心开放基金(2024FYKF012); 内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201459); 内蒙古自治区自治区直属高校基本科研业务费项目(GXKY22008); 内蒙古自治区蒙药药效物质与质量控制工程技术研究中心项目(2021KFJJ01)

作者简介: 呼日乐巴特尔(1971—), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事高血压、冠心病等心血管疾病研究

通信作者: 立新(E-mail: lixin2011ok@163.com)

胞毒性^[5]。CD200 是存在于 AML 细胞表面的一种属于免疫球蛋白超家族的 I 型膜糖蛋白, 可与 T 细胞 CD200 受体(CD200R)相互作用, 引起记忆性 T 细胞(memory T cell, Tm)功能障碍和 Treg 数量增多, 同时抑制炎症因子 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌, 从而促进肿瘤免疫逃逸反应^[6]。

Treg 是具有抑制 T 细胞活化和增殖作用的 CD4⁺ T 细胞亚群, 其分泌的细胞分子在多种肿瘤中发挥免疫抑制效应。研究发现, AML 小鼠模型中效应性 T 细胞被抑制, Treg 的数量显著增加^[7-8]。此外, Shenghui 等^[9]以 20 例正常人外周血和骨髓样本作为健康对照组, 检测了 182 例 AML

患者的外周血和骨髓样本中 Treg 水平, 结果显示, AML 患者外周血中 Treg 水平(9.2%)显著高于健康对照组(5.44%, $P < 0.001$)。Th 是具有协助体液免疫和细胞免疫功能的 T 细胞亚群。Th1 可通过分泌炎症因子 IFN- γ 激活炎症部位的单核细胞, 发挥免疫应答效应。研究显示, AML 患者外周血和骨髓样本中 Th1 水平显著低于健康对照组, IFN- γ 表达显著下调^[9](21.03% vs 11.27%, $P < 0.001$)。然而, AML 患者 Th17 水平显著高于健康对照组。研究证实, Th17 能分泌 IL-17, 促进 AML 细胞增殖并抑制 Th1 分化^[9-10]。

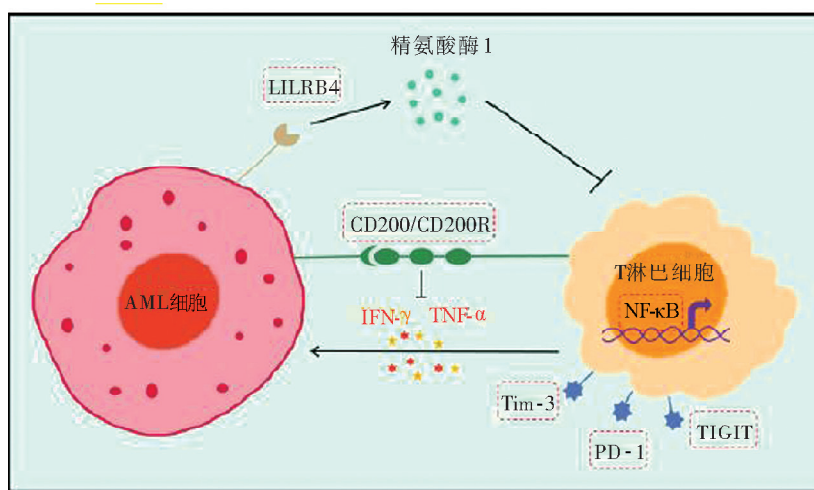


图1 AML 细胞诱导 T 细胞生长抑制和功能障碍机制

T 细胞衰竭在 AML 患者中尤为突出, 其主要表现为功能丧失的 T 细胞数量陡增和抑制性免疫受体上调。众所周知, 幼稚型 T 细胞比例降低和终末端分化的效应 T 细胞的比例增加是免疫衰老的标志, Knaus 等^[11]检测了 72 例 AML 患者的 T 细胞分化能力, 结果显示, AML 患者终末端分化的效应 T 细胞水平显著高于健康对照组, 相反幼稚型 T 细胞水平相对较低。此外, AML 患者中表达抑制性免疫受体 Tim-3、PD-1、TIGIT 的 CD8⁺ T 细胞群明显增加, 致使 T 细胞分泌 IFN- γ 和 TNF- α 的能力降低, 促进肿瘤免疫逃逸反应, 进而加快 AML 的发生、发展^[12]。

对于化疗后预后不良的 AML 患者, 异基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)无疑为首选治疗策略。研究发现, 同基因 HSCT 患者白血病复发率高于异基因 HSCT 患者。学者们推测, 供体 T 细胞对受体白血病细胞

具有潜在的抑制作用, 该作用称之为移植物抗白血病作用(graft-versus-leukemia, GvL), 而自体 T 细胞由于各种免疫逃逸机制, 使 HSCT 患者更容易发生复发^[13]。供体 T 细胞输注能增强 HSCT 患者 GvL, 这一点已经在降低慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)和高危 AML 患者复发率方面得到了证实。但是异基因 HSCT 存在移植物抗宿主病(graft versus-host disease, GvHD)等严重并发症^[13-14]。因此, 既保持 T 细胞的 GvL, 同时避免 GvHD 等并发症, 成为了学界重要的研究方向。

2 T 细胞免疫疗法

2.1 TIL 免疫疗法 TIL 由免疫学界泰斗 Rosenbery 的团队研究发现, 是在肿瘤早期阶段, 机体免疫系统调动淋巴细胞的一种特殊免疫细胞深入肿瘤内部, 并识别和攻击肿瘤细胞, 该淋巴细胞称之为

TIL^[15]。该团队认为, TIL 是对肿瘤细胞攻击能力最强的免疫细胞, 但由于受到肿瘤微环境或抑制性免疫因子的影响, TIL 杀伤肿瘤细胞的能力受到抑制。TIL 免疫疗法用体外培养的方式将肿瘤细胞中的 TIL 富集起来, 重新输回患者体内, 从而发挥抗肿瘤作用^[15-16]。目前, TIL 免疫疗法在黑色素瘤、结直肠癌、乳腺癌和宫颈癌等多种实体肿瘤中表现出显著的消退效果。

在治疗 AML 方面, TIL 免疫疗法相较于其他 T 细胞免疫疗法具有三点优势。第一, 经测序分析发现 TIL 表面具有识别 AML 细胞的特异性标志物, 可直接扩增输回患者体内, 不需要人工修饰, 并且该标志物也可作为患者个体化治疗的潜在目标。第二, TIL 来源于患者自身 T 细胞, 因此对肿瘤细胞有杀伤作用, 同时也可避免脱靶效应引起的宿主组织破坏。第三, TIL 可以直接从 AML 患者外周血中分离培养, 无需进行组织切片和裂解, 因此可以节省治疗成本和时间^[17]。

如前所述, AML 细胞可导致 T 细胞衰竭、Treg 亚群增加和 Th 功能减弱, 致使外周血中分离的 TIL 抗肿瘤活性降低。此外, 研究显示实体肿瘤中分离的 TIL, 有 60% 以上可以识别肿瘤细胞, 而血液中分离的 TIL 不足 0.5%^[18]。因此, 如何从 AML 患者血液中分离有效的 TIL 和维持 T 细胞功能稳定成为研究的重点。

García-Guerrero 等^[19]将 AML(完全缓解)患者 PBMC 与自身 AML 细胞进行共同孵育, 通过 FACS 挑选出与 AML 细胞结合的 T 细胞, 该细胞不仅表达 CD3⁺ T 细胞受体和 AML 细胞标志物, 而且上调 T 细胞激活标志物 CD69 和细胞毒性标志物 CD107a 的表达, 同时增加 IFN- γ 的分泌。另一项研究, Beltra 等^[20]依据 Ly108 和 CD69 的表达水平, 将 CD8⁺ T 细胞耗竭(T cell exhaustion, Tex)亚群分为 4 个阶段, 即耗竭前期 1(Ly108⁺CD69⁺)、耗竭前期 2(Ly108⁺CD69⁻)、耗竭中期(Ly108⁻CD69⁻)、耗竭末期(Ly108⁻CD69⁺)。通过对这 4 个阶段的 T 细胞的蛋白水平动态分析, 发现 T 细胞转录因子 1(T cell transcription factor 1, TCF-1)和 T 盒子转录因子(T-bet transcription factor, T-bet)的表达从前期阶段到末期阶段逐渐减少, 这提示 TCF-1 和 T-bet 的表达有利于 Tex

在原生阶段或中间阶段的积累, 并减少终末细胞耗竭的数量。综上所述, 抑制 Tex, 维持 T 细胞亚群稳态, 并挑选分离有效的 TIL 将成为未来的研究重点。

2.2 双特异性抗体招募 T 细胞治疗 双特异性抗体是指含有同步识别并结合 2 种特异性抗原结合位点的人工抗体, 可在肿瘤细胞和 T 细胞之间形成桥梁, 激发 T 细胞介导的免疫反应从而引发抗肿瘤作用。双特异性抗体的生产技术有 100 多种, 其中双特异性 T 细胞衔接器(bispecific T-cell engager, BiTE)最为典型。基于 BiTE 技术生产的双特异性抗体可同时识别并结合 T 细胞 CD3 受体和肿瘤特异性抗原, 招募 T 细胞杀伤肿瘤细胞^[21]。贝林妥欧单抗(Blinatumomab)是一种可同时识别 T 细胞 CD3 受体和 B 细胞 CD19 受体的 BiTE^[22], 适用于治疗成人复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病(precursor B cell-acute lymphoblastic leukemia, BCP-ALL), 是首个在美国 FDA 获批的由 BiTE 技术生产的双特异性抗体。贝林妥欧单抗的成功为学者提供了基于 BiTE 技术的双特异性抗体治疗 AML 的理论支持, 从而在学界兴起了双特异性抗体招募 T 细胞治疗 AML 的热潮。

CD33 是相对分子质量为 67 000 的跨膜糖蛋白, 主要分布于髓系血细胞。研究显示, CD33 在 85%~90% 的 AML 患者中都有表达, 而在正常造血干细胞中不存在或表达水平很低。因此, 针对 CD33 的免疫作用治疗 AML 受到高度关注。AMG 330(NCT02520427)是一种短效的人 CD3/CD33 BiTE(图 2)。体外研究显示, AMG 330 可招募 T 细胞, 并促进 T 细胞激活标志物 LAG3、TIM3、PD-1 以及炎性因子 INF- γ 、TNF、IL-2 和 IL-17A 的分泌。目前, AMG 330 正处于治疗成人 R/R AML 的 I 期临床试验, 受试的 42 例 AML 患者中有 7 例表现出缓解反应, 其中 3 例是形态学完全缓解, 4 例形态学完全缓解而血细胞计数未完全恢复^[23]。此外, AMG 673(NCT03224819)是一种半衰期延长的 BiTE, 与 AMG 330 相比, AMG 673 由于半衰期延长, 对患者无需持续输液, 因此治疗 AML 更有优势^[24]。目前, AMG 673 也处于治疗成人 R/R AML 的 I 期临床试验。

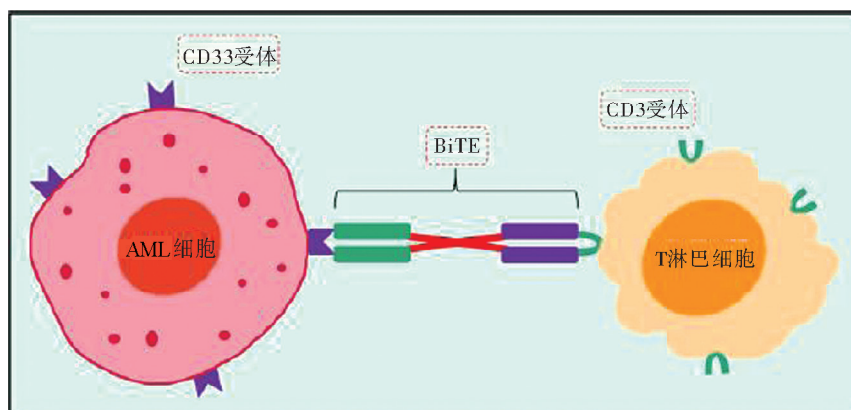


图2 AMG330 BiTE

最近, AMV564 (NCT03144245)、JNJ-67571244 (NCT03915379) 以及 GEM333 (NCT03516760) 等临床试验也相继展开, 其研究结果尚未公开, 研究成果值得期待。

2.3 ICI 疗法 免疫检查点分子是指能维持自身耐受, 防止自身免疫反应, 对自身免疫系统具有抑制作用的调节因子。免疫检查点分子表达于 T 细胞等免疫细胞上, 可导致免疫细胞功能衰竭, 机体无法产生有效的抗肿瘤免疫应答, 致使肿瘤细胞逃脱机体的免疫监视。PD-1 是人体内最为常见的免疫检查点分子, 主要表达于 T 细胞上, 而其配体 PD-L1 和 PD-L2 表达于正常细胞或肿瘤细胞上。当 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 结合时, T 细胞发生功能衰竭, 无法杀伤肿瘤细胞^[25]。ICI 可以靶向抑制 PD-1 与

PD-L1/PD-L2 的结合, 增强 T 细胞对肿瘤细胞的免疫应答(图 3)。目前, 治疗 AML 的 ICI 主要有纳武单抗(nivolumab)、伊匹单抗(ipilimumab)以及派姆单抗(pembrolizumab)。此外, 一项来自 MD 安德森癌症中心的临床 II 期研究结果显示, 纳武单抗与标准化疗药物阿扎胞苷联合治疗 70 例 AML 患者, 经过 4~6 周的治疗, 总体反应率为 33%, 有 22% 的患者完全缓解^[26]。目前, 纳武单抗已于 2023 年 1 月 17 日获中国国家药品监督管理局批准成功上市。但是长期使用 ICI 不仅会引起皮疹、血清胆红素升高、肺炎等免疫介导的毒性反应, 亦可产生耐药性。因此, 基于 ICI 的不良反应和治疗策略有待研究完善。

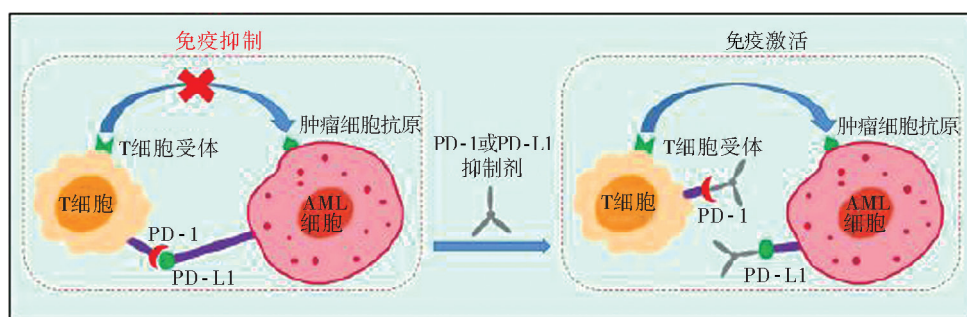


图3 ICI 靶向抑制作用

2.4 CAR-T 疗法 CAR-T 疗法是指将能识别某种肿瘤抗原的抗体, 其抗原结合部与 CD3- ζ 链或 Fc ϵ RI γ 的胞内部分在体外偶联为一个嵌合蛋白, 并通过基因转导的方法转染患者的 T 细胞, 使其表达嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)^[27]。患者的 T 细胞被基因修饰后, 生成大量肿瘤特异性的 CAR-T(图 4)。CAR-T 能精准靶向

杀伤肿瘤细胞。尽管 CAR-T 疗法具有良好的抗 AML 作用, 但 CAR-T 靶向的 AML 抗原经常在正常造血细胞或健康组织器官中表达, 可能破坏宿主正常组织。因此, 目前大多数临床试验将 CAR-T 疗法用于异体造血干细胞移植术后, 目的是根除残留的 AML 细胞。

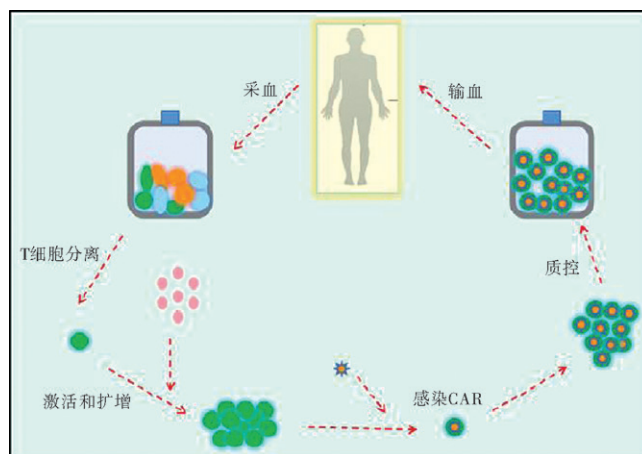


图4 CAR-T 疗法

现阶段, 临床试验的 CAR-T 主要针对 CD33、CD123 和 C-型凝集素样分子 1 (C-type lectin like molecule 1, CLL-1) 受体。一项涉及 6 例 AML 患者的临床试验 (NCT02159495) 显示, 患者接受抗 CD123 CAR-T 疗法治疗后均发展为复发难治性 AML, 其中 1 例患者处于无形态学白血病状态, 2 例患者血细胞减少^[28]。此外, 另一项临床试验 (NCT01864902) 显示, AML 患者接受了抗 CD33 和抗 Lewis Y CAR-T 疗法治疗后虽然获得了短暂完全缓解, 但是 1~23 个月后均复发^[29]。2004 年, Bakker 等首次确定了 CLL-1 在 90%~95% 的新发或复发 AML 患者中过表达, 而在正常组织中很少见。2021 年美国临床肿瘤学会公布的一项治疗儿童 R/R-AML 的 I/II 期临床试验 (NCT03222674) 数据显示, 11 例患者接受输注抗 CLL-1 或抗 CLL1/CD33 双靶点的 CAR-T 后, 整组患者总缓解率达到 82% (9/11 例), 完全缓解率达到 73% (8/11 例), 部分缓解率达 9% (1/11 例), 疾病稳定达 9% (1/11 例), 剩余 1 例患者对 CAR-T 疗法无应答。CAR-T 回输后第 1 个月内, 所有患者均出现 1~2 级细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome,

CRS), 但无任何致死事件, 同时也未观察到免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) 和显著的脏器毒性^[30]。

这些临床试验表明, CAR-T 疗法在 AML 中有几点局限性: 第一, CAR-T 疗法没有明确解决 AML 和 AML 白血病干细胞的复杂性, 以至于频繁复发; 第二, 精准的靶点尤为重要, 需寻找仅表达于 AML 细胞的抗原靶点; 第三, CAR-T 疗法需解决 ICANS、CRS 以及血细胞减少症等不良反应。

2.5 TCR-T 疗法 MHC 表达于细胞表面, 作用是将细胞内蛋白抗原片段展现于细胞表面, 其中人类 MHC 称之为 HLA。TCR 是 T 细胞表面的特异性受体, 以非共价键与 CD3 结合形成 TCR-CD3 复合物^[31]。TCR 可通过识别并结合 MHC 呈递的抗原判断靶细胞是否正常。如果发现靶细胞中具有变异蛋白抗原片段, TCR 则激活 T 细胞并促进其增殖分化, 从而攻击杀伤靶细胞。由此得到启发, 科学家将可以识别某些特定肿瘤抗原的 TCR 表达在 T 细胞表面, 进而可以使 TCR-T 具备抗肿瘤活性。

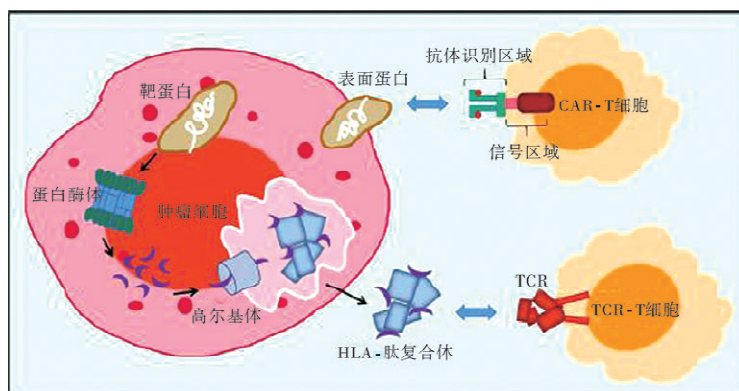


图5 TCR-T 机制及与 CAR-T 的区别

TCR-T 疗法与 CAR-T 疗法具有相似之处。均是对患者自身 T 细胞进行体外基因修饰,之后输注回患者体内。但是两者抗原识别机制截然不同, CAR 仅仅能识别肿瘤细胞表面抗原,而 TCR 能够超敏感性识别低变异水平的胞内抗原,以及更大范围内潜在的肿瘤特异性抗原(图 5)。Greenberg 团队尝试在造血干细胞治疗后,平行进行 WT1 TCR-T 回输治疗,评价其能否降低复发率。12 例受试者进行了 T 细胞回输,后续跟踪随访时间长达 44 个月,均未发生肿瘤复发,与之相比,对照组的复发率为 46%。这项研究为 T 细胞用于肿瘤复发预防性治疗提供了强有力的循证医学证据^[32]。Tawara 等^[33]使用逆转录病毒构建的 WT1 TCR-T 治疗 8 例化疗难治性 AML 患者,实验结果显示接受 TCR-T 治疗的 AML 患者没有显示出生存优势,但是有 5 例患者骨髓白血病细胞暂时性减少。此外,德国生物技术公司 Medigene 的候选 TCR-T 疗法 MDG1011 正在开展针对血液肿瘤的 I/II 期临床研究。该项临床试验的具体适应证包括 AML、骨髓增生异常综合征和多发性骨髓瘤。

综上所述,TCR-T 疗法是治疗肿瘤的强大免疫疗法。它具有精准的靶向性、良好的耐受性以及对宿主组织毒性较少等诸多优点,但同时它的复杂性使其在临床试验中具有挑战性。TCR-T 可进一步改进以充分发挥其潜力,如优化 TCR-T 靶抗原的系统选择、肿瘤抗原异质性的影响以及 TCR 基因转移中的安全问题。

3 结论及展望

在过去的几十年,AML 的基础治疗方案未发生重大突破。虽然个体化治疗、替代治疗等方式取得了一定的进步,但仍不足以满足 AML 的治疗需要。免疫治疗攻击肿瘤的抗原结构,未来可能作为现有治疗方案的补充方案。目前的研究也证实,免疫治疗的疗效取得了突破性的进展,今后应在发挥自身优势的情况下,最大限度地减少治疗的毒副作用,与常规治疗有效结合,更好地治疗 AML 并预防复发。

参考文献

- [1] 徐玲,李扬秋.急性髓系白血病骨髓微环境中 T 细胞免疫稳态的预后和治疗价值探讨[J].现代免疫学,2023,43(3): 185-188.
- [2] 夏睿雪,雷绘敏,周斌兵,等.肿瘤免疫代谢靶向治疗的研究进展[J].现代免疫学,2023,43(5): 417-422.

- [3] Ustun C, Miller JS, Munn DH, *et al.* Regulatory T cells in acute myelogenous leukemia: Is it time for immunomodulation? [J]. Blood, 2011, 118(19): 5084-5095.
- [4] Pyzer AR, Stroopinsky D, Rajabi H, *et al.* MUC1-mediated induction of myeloid-derived suppressor cells in patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2017, 129(13): 1791-1801.
- [5] Deng M, Gui X, Kim J, *et al.* LILRB4 signalling in leukaemia cells mediates T cell suppression and tumour infiltration [J]. Nature, 2018, 562(7728): 605-609.
- [6] Coles SJ, Hills RK, Wang EY, *et al.* Increased CD200 expression in acute myeloid leukemia is linked with an increased frequency of FoxP3⁺ regulatory T cells [J]. Leukemia, 2012, 26(9): 2146-2148.
- [7] Zhou Q, Bucher C, Munger ME, *et al.* Depletion of endogenous tumor-associated regulatory T cells improves the efficacy of adoptive cytotoxic T-cell immunotherapy in murine acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2009, 114(18): 3793-3802.
- [8] Tian T, Yu S, Liu L, *et al.* The profile of T helper subsets in bone marrow microenvironment is distinct for different stages of acute myeloid leukemia patients and chemotherapy partly ameliorates these variations [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131761.
- [9] Shenghui Z, Yixiang H, Jianbo W, *et al.* Elevated frequencies of CD4⁺ CD25⁺ CD127^{lo} regulatory T cells is associated to poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia [J]. Int J Cancer, 2011, 129(6): 1373-1381.
- [10] Tan J, Chen S, Lu Y, *et al.* Higher PD-1 expression concurrent with exhausted CD8⁺ T cells in patients with *de novo* acute myeloid leukemia [J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(5): 463-470.
- [11] Knaus HA, Berglund S, Hackl H, *et al.* Signatures of CD8⁺ T cell dysfunction in AML patients and their reversibility with response to chemotherapy [J]. JCI Insight, 2018, 3(21): e120974.
- [12] Kong Y, Zhu L, Schell TD, *et al.* T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) associates with CD8⁺ T-cell exhaustion and poor clinical outcome in AML patients [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(12): 3057-3066.
- [13] Blazar BR, Hill GR, Murphy WJ. Dissecting the biology of allogeneic HSCT to enhance the GvT effect whilst minimizing GvHD [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(8): 475-492.
- [14] Sweeney C, Vyas P. The graft-versus-leukemia effect in AML [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1217.
- [15] Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, *et al.* Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer [J]. Nat Med, 2018, 24(6): 724-730.
- [16] Lin B, Du L, Li H, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes: warriors fight against tumors powerfully [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110873.
- [17] Li Z, Philip M, Ferrell PB. Alterations of T-cell-mediated immunity in acute myeloid leukemia [J]. Oncogene, 2020, 39(18): 3611-3619.
- [18] Wei L, Wang Z, Zhang Z, *et al.* Assessment of the presence

- and anti-tumor potential of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 3187-3196.
- [19] García-Guerrero E, Sánchez-Abarca LI, Domingo E, *et al*. Selection of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in acute myeloid leukemia patients through the identification of T-cells capable to establish stable interactions with the leukemic cells: doublet technology [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1971.
- [20] Beltra JC, Manne S, Abdel-Hakeem MS, *et al*. Developmental relationships of four exhausted CD8⁺ T cell subsets reveals underlying transcriptional and epigenetic landscape control mechanisms[J]. *Immunity*, 2020, 52(5): 825-841.
- [21] Tian Z, Liu M, Zhang Y, *et al*. Bispecific T cell engagers; an emerging therapy for management of hematologic malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 75.
- [22] Daver N, Alotaibi AS, Bücklein V, *et al*. T-cell-based immunotherapy of acute myeloid leukemia: current concepts and future developments[J]. *Leukemia*, 2021, 35(7): 1843-1863.
- [23] Molica M, Perrone S, Mazzone C, *et al*. CD33 expression and gentuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: two sides of the same coin[J]. *Cancers*, 2021, 13(13): 3214.
- [24] Krupka C, Kufer P, Kischel R, *et al*. Blockade of the PD-1/PD-L1 axis augments lysis of AML cells by the CD33/CD3 BiTE antibody construct AMG 330: Reversing a T-cell-induced immune escape mechanism[J]. *Leukemia*, 2016, 30(2): 484-491.
- [25] Daver N, Garcia-Manero G, Basu S, *et al*. Efficacy, safety, and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a nonrandomized, open-label, phase II study[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 370-383.
- [26] Liao D, Wang M, Liao Y, *et al*. A review of efficacy and safety of checkpoint inhibitor for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 609.
- [27] Wang QS, Wang Y, Lv HY, *et al*. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(1): 184-191.
- [28] Ritchie DS, Neeson PJ, Khot A, *et al*. Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(11): 2122-2129.
- [29] Valent P, Sadovnik I, Eisenwort G, *et al*. Immunotherapy-based targeting and elimination of leukemic stem cells in AML and CML[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4233.
- [30] Zhang H, Bu C, Peng Z, *et al*. Characteristics of anti-CLL1 based CAR-T therapy for children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: the multi-center efficacy and safety interim analysis[J]. *Leukemia*, 2022, 36(11): 2596-2604.
- [31] Biernacki MA, Brault M, Bleakley M. T-cell receptor-based immunotherapy for hematologic malignancies[J]. *Cancer J*, 2019, 25(3): 179-190.
- [32] Chapuis AG, Egan DN, Bar M, *et al*. T cell receptor gene therapy targeting WT1 prevents acute myeloid leukemia relapse post-transplant[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1064-1072.
- [33] Tawara I, Kageyama S, Miyahara Y, *et al*. Safety and persistence of WT1-specific T-cell receptor gene-transduced lymphocytes in patients with AML and MDS[J]. *Blood*, 2017, 130(18): 1985-1994.

Research progress on the therapeutic effect of T cell immunotherapy in acute myeloid leukemia

HURILE Bateer¹, SU Li-de^{2,3}, LI xin¹ (1. *Department of Cardiovascular Medicine, Affiliate Hospital of Inner Mongolia University For the Nationalities, Tongliao 028000, China*; 2. *Pharmaceutical Department, Inner Mongolia International Mongolia Hospital, Hohhot 010000, China*; 3. *Chinese-Mongolian Traditional Medicine Analysis Laboratory, Engineering Technology Research Center of Pharmacodynamic Substance and Quality Control of Mongolian Medical in Inner Mongolia, Hohhot 010000, China*)

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant hematological disease characterized by the clonal proliferation of myeloid progenitor cells and high heterogeneity. The development and progression of AML are closely associated with alterations in T cell phenotype and function. These changes can lead to aberrancies in the T cell population, ultimately resulting in immune dysfunction of the body. In recent years, researchers have utilized the anti-tumor activity of T cells in the treatment of AML, and it has been observed that the functional recovery of T cells in patients exerts a pronounced inhibitory effect on leukemia cells. At present, T cell immunotherapy for AML includes tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy, bispecific antibody-recruited T cell therapy, immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy, chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, and tumor-specific receptor gene-transduced T cell (TCR-T) therapy. This review comprehensively summarizes recent domestic and international advancements in T cell immunotherapy research, offering an overview of the therapeutic efficacy and mechanisms of T cell immunotherapy on AML. The objective is to elucidate new potential strategies for the clinical treatment of AML.

Key words: acute myeloid leukemia; T cell immunotherapy; bispecific antibody