

CAR-NK 疗法在血液肿瘤中的应用进展

郑如冰 肖毅

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科, 武汉 430030

通信作者: 肖毅, Email: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 目前, 肿瘤的治疗方法通常是手术治疗、化学治疗、放射治疗和免疫治疗, 但因血液肿瘤具有全身侵袭性和易复发的特点往往难以治愈, 预后较差。近年来, 细胞免疫疗法在血液肿瘤的治疗中显示出了很好的疗效, 已获得广泛认可。其中, 嵌合抗原受体(CAR)T 细胞免疫疗法发展迅速, 它改变了治疗血液肿瘤的传统方法, 在一定程度上改善了患者病情, 但在临床应用上却受到较多不良反应的限制。自然杀伤(NK)细胞是先天免疫系统的一部分, 是抵御感染和肿瘤的第一道防线。与 T 细胞相比, CAR- NK 细胞可以识别各种抗原, 具有更好的安全性、更高的增殖能力, 并且在体内更持久, 表现出更强的细胞杀伤作用, 以及具备“现货型”生产的可行性。文章就近年来 CAR-NK 细胞疗法在血液肿瘤治疗中的应用进展进行综述。

【关键词】 淋巴瘤, 结外 NK-T 细胞; 免疫疗法; 嵌合抗原受体 T 细胞

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82070213); 湖北省知识产权局高价值知识产权培育工程(2022)

Progress of CAR -NK cell therapy in hematological tumors

Zheng Rubing, Xiao Yi

Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Xiao Yi, Email: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 The treatment methods of tumors are usually surgical therapy, chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy, but hematologic tumors are difficult to cure and have a poor prognosis due to the characteristics of systemic invasion and easy recurrence. In recent years, cellular immunotherapy has been widely recognized for its excellent efficacy in the treatment of hematologic tumors. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy is developing rapidly, which has changed the traditional approach to the treatment of hematologic tumors and improved the prognosis of patients to some extent. However, its clinical application is limited by many adverse reactions. Natural killer (NK) cells are a part of the innate immune system and are the first line of defense against infections and tumors. Compared to T cells, CAR-NK cells can recognize a variety of antigens, have better safety, the increased proliferation capacity, and are more durable in vivo, exhibit stronger cell killing effects, and are feasible for "off-the-shelf" production. This article briefly reviews the recent application progress of CAR-NK cell therapy in the treatment of hematologic tumors.

【Key words】 Lymphoma, extranodal NK-T-cell; Immunotherapy; Chimeric antigen receptor T-cells

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (82070213); High Value Intellectual Property Cultivation Project of Hubei Intellectual Property Office (2022)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20230513-00109

收稿日期 2023-05-13 本文编辑 杨璐 校对 杨璐

引用本文: 郑如冰, 肖毅. CAR-NK 疗法在血液肿瘤中的应用进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2024, 33(9): 569-573.

DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20230513-00109.



扫码阅读电子版

自然杀伤(NK)细胞是人体内重要的先天免疫效应细胞,不需要抗原预先致敏就可以直接产生各类细胞因子并发挥细胞毒性作用,并且不会受到主要组织相容性复合体(MHC)的限制^[1],同种异体NK细胞输注可降低移植物抗宿主病(GVHD)的风险。成熟的NK细胞在循环中寿命有限,降低了长期不良事件的可能性;激活的NK细胞产生细胞因子且在体内数周内不会扩增,降低了细胞因子释放综合征(CRS)和神经毒性发生的风险^[2]。NK细胞在制备过继细胞免疫疗法中具备多种优势。

1 嵌合抗原受体自然杀伤(CAR-NK)细胞

CAR-NK细胞即为嵌合抗原受体NK细胞。从结构上来看,其具有嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)的基本框架,由3个部分组成的融合蛋白:(1)细胞外结构域是抗原识别位点,源自单克隆抗体(mAb)的单链可变片段(scFV),它可以直接将免疫细胞(T细胞或NK细胞)定向到肿瘤相关抗原(TAA)而无需抗原呈递;(2)跨膜结构域是细胞内信号转导组成部分的连接;(3)细胞内信号转导结构域,源自T细胞受体(TCR)/CD3复合物 ζ 链的细胞内结构域,可激活T细胞的溶解途径^[3]。

1.1 细胞外抗原识别区与跨膜区

细胞外结构域即为抗原识别结合区,决定CAR-NK细胞的特异性和靶向性,可以与肿瘤细胞表面的相关抗原结合。目前为止,已有多种靶点展开临床试验,如CD19^[4],CD20^[5],CS1^[6],GD2^[7],CD138^[8],CD3^[9]等多种抗原的CAR修饰。CD19抗原是血液肿瘤中最常用的靶点。

跨膜区的作用是将胞外的信号传递到胞内,但一般认为跨膜区对CAR的整体结构和功能都没有明显的影响。目前常用的跨膜区主要有CD3 ζ /CD8跨膜序列^[4]。

1.2 细胞内信号转导区

细胞内信号转导结构域在CAR结构中具有重要作用,它决定着CAR-NK细胞活化信号的强弱,直接影响细胞杀伤效果。其中含有的免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)在胞外受体与配体结合相互作用时会被酪氨酸激酶磷酸化,从而招募Syk或ZAP70,使下游蛋白磷酸化来传递活化信号。第一代CAR结构使用的CD3 ζ 就是最为经典的胞内信号段,含有3个ITAM。在第一代CAR上再连接1个或2个共刺激信号内域,如CD28或CD137(4-1BB)等共同组成胞内信号区,可派生出第二代和第三代CAR结构。

2 CAR-NK细胞在血液肿瘤治疗中的应用研究

CAR-NK细胞疗法的研究目前处于起步阶段,应用在血液系统肿瘤的临床前研究和临床研究的数量也在逐年增加,并取得了良好的成果。这些临床研究代表着CAR-NK细胞项目的巨大进展,也预示着良好的前景。

2.1 白血病

根据血液系统肿瘤细胞表面表达的不同抗原分子,制备不同抗原修饰的CAR-NK细胞。CD19修饰的CAR-NK细胞毒性作用明显增强,可用于治疗多种血液肿瘤:慢性淋巴细胞白血病(CLL)^[4]、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病

(ALL)、B细胞白血病和急性髓系白血病(AML)等,CAR-NK细胞是免疫治疗的一个理想靶点。

Chen等^[10]开展的I期和II期临床研究(NCT03056339)中发现,11例复发难治NHL或CLL患者使用CD19 CAR-NK细胞治疗,8例(73%)有反应,其中,7例(4例NHL和3例CLL)完全缓解,1例里氏转化成分缓解,但CLL持续存在。结果发现,CAR-NK细胞输注与CRS、GVHD或神经毒性的发生率无关,并且细胞因子的水平没有增加。研究证明CD19作为靶点的CAR-NK细胞应用于临床是安全有效的。

CD123在多种AML细胞,尤其是白血病干细胞上高表达,与AML预后不良密切相关。Liu等^[11]研究表明CD123修饰脐带来源和人源化CAR-NK细胞均对小鼠体内的CD123⁺的细胞均有杀伤作用,这表明CD123 CAR-NK细胞可能对AML有治疗作用。

CD33在大多数的AML细胞上表达,这为开发CAR-NK细胞疗法提供了一个值得关注的靶点。Kerbaudy等^[12]在2018年首次开展了关于CD33 CAR-NK细胞的I期临床研究(NCT02944162),将其输注于3例复发难治AML患者中,患者连续3次增加剂量。尽管此项研究没有明显的临床疗效,但这项首次人体临床试验表明,CAR-NK细胞疗法可以安全地用于肿瘤负荷高的复发难治AML患者,可作为临床治疗的基础。但继续开发这一靶点需要进一步优化相关临床试验设计,明确最佳有效剂量。Tang等^[13]使用狍狍包膜假型慢病毒载体(BaEV-LV)转导制备的CD33 CAR-NK细胞,在体外显示出稳定的CAR表达、增殖,以及对CD33⁺ AML细胞的细胞毒性活性增加。在AML小鼠模型中显著降低了白血病负荷并阻止了白血病细胞的骨髓植入,且无明显毒副作用。

CD7是成熟和未成熟T细胞的特异性标志物。在T-ALL、T细胞淋巴瘤和部分亚型的AML肿瘤细胞表面多数可检测到过表达或异常表达的CD7抗原。Albinger等^[14]的团队构建了靶向CD7分子修饰的纳米体免疫毒素,并证明了其治疗CD7⁺ T-ALL的潜力。Yu等^[15]利用CD7纳米抗体构建了CD7-CAR-NK-92MI细胞研究发现,对T细胞白血病细胞系和原发性肿瘤细胞的特异性和有效的抗肿瘤活性。目前与CD7相关的CAR-NK细胞的临床试验正在进行,用来治疗CD7阳性复发性或顽固性白血病或淋巴瘤(NCT02742727),还有关于CD22-CAR-NK、CD19/CD22-CAR-NK也等待被发掘。

2.2 淋巴瘤

目前,复发性B细胞淋巴瘤缺乏有效的治疗方法,需要开发新的治疗策略,国内外学者已经开展了多项临床前研究。

在泛B细胞标志物中,CD19的表达始于B细胞成熟早期,并以终末分化的浆细胞结束,是一个有吸引力的靶标。Chen等^[10]开展的I期和II期临床试验证明了CD19 CAR-NK可用于治疗高危淋巴恶性肿瘤的有效性,但仍需更大规模的临床试验以评估长期疗效。CD22存在于所有B淋巴细胞,但仅表达远成熟B细胞表面,并且在CD20表达之前出现。艾莱夫医疗科技有限公司(ALLIFE)自2018年和2019年开展了抗CD22 CAR-NK细胞在复发难治B细胞淋巴瘤中的研究(NCT03692767)和抗CD19/CD22 CAR-NK细胞在复发难治B

细胞淋巴瘤中的研究(NCT03824964)两项临床试验,但尚未发布具体试验结果。

B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL),尤其是复发难治伯基特淋巴瘤,在儿童和青少年中发病率较高,且预后差,亟待开发新的治疗方案改善预后。CD20在成熟的B-NHL中表达^[16],利妥昔单抗是一种嵌合CD20抗体,已经成功治疗儿童和青少年的B-NHL以及成年人伯基特淋巴瘤^[17]。因此,CD20也可以用作CAR-NK细胞疗法的靶点。Goldman等^[18]研究了CD20 CAR-NK细胞在体内外对CD20⁺ B-NHL的mRNA核转染后的功能活性,结果显示出了特异性的体外细胞毒性。在小鼠肿瘤模型中多次注射抗CD20 CAR-NK细胞观察到肿瘤被显著杀伤并被抑制生长,且抑制肿瘤细胞迁移。这些临床前数据表明,用CD20 CAR-NK细胞可能具有治疗CD20⁺ 血液肿瘤的潜力。在进一步的研究中,需要检测NK细胞在体内的持久性并评估具体治疗效果。

CD16是NK细胞的生物标志物,可促进治疗性mAb介导的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。Chu等^[19]报道的一项多能干细胞衍生的NK(hnCD16-iNK)细胞与利妥昔单抗联合治疗B细胞淋巴瘤小鼠结果发现,hnCD16-iNK细胞功能成熟,并表现出针对多个肿瘤靶点的增强ADCC。Zhu等^[20]报道了相同结构CAR-NK的临床试验(NCT04023071)的初步结果,11例复发难治B-NHL患者,8例(73%)获得客观缓解,6例(55%)完全缓解,且未出现不良反应,目前仍在进行随访以明确长期疗效。从这些结果可以看出,hnCD16-iNK未来有希望用于治疗淋巴瘤及其他血液肿瘤。

T细胞淋巴瘤和T-ALL是侵袭性肿瘤,治愈选择少,预后不良。正常T细胞和恶性T细胞表面的抗原分子基本相同,选择合适的靶点制备CAR-NK细胞是个挑战。CD5在T细胞受体信号转导中起负调控作用,存在于大多数T细胞淋巴瘤或T-ALL细胞表面,是恶性T细胞的特征性抗原及CAR潜在的靶点之一。Strati等^[21]制备出了CD5 CAR-NK细胞,在体外实验中观察到E:T为2:1时,几乎所有来自原发性T淋巴瘤和T-ALL的CD5⁺ 细胞都被特异性裂解了,表现出特异性强、疗效高的抗肿瘤作用。在体外实验中CD5 CAR-NK细胞治疗小鼠的存活结果也得到了显著改善。

2.3 多发性骨髓瘤(MM)

尽管蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物和CAR-T疗法的使用提高了MM患者的总生存率,但MM仍然是一种无法治愈的浆细胞恶性肿瘤,迫切需要新的治疗方法。

NK细胞在恶性细胞的先天免疫防御中发挥着重要作用,在接受同种异体造血干细胞移植的MM患者中可以介导移植抗骨髓瘤效应^[22],在体内外杀死克隆性MM细胞。再利用MM细胞表面常表达的抗原分子,开发出了以CS1、CD138等作为靶点修饰的CAR-NK细胞疗法。

最近的研究表明,细胞表面糖蛋白CS1可能是治疗MM的理想靶点。CS1在MM细胞上高度表达,在造血干细胞上不表达,这一点使得造血干细胞能够以自体干细胞移植的形式治疗MM^[23]。Müller等^[6]设计了CS1 CAR-NK细胞,在体外实验中观察到其对CS1⁺ MM细胞具有更高的细胞毒性,且干扰素

(IFN)- γ 生成增加。在MM小鼠模型中,CS1 CAR-NK细胞有效抑制了人MM细胞的生长,并显著延长小鼠的存活期。此研究首次证明了CS1 CAR-NK细胞可以显著增强其对CS1⁺骨髓瘤细胞系和原发性骨髓瘤细胞的杀伤。

CD138广泛表达于分化的浆细胞上,是MM的主要诊断标志物,因此也可作为MM的治疗靶点。Hsi等^[24]制备了CD138 CAR-NK细胞,与未经修饰的NK-92细胞相比,前者在对CD138⁺ 细胞的反应中CD107a的表达增多。CD107a是一种NK细胞活性标志物,与细胞因子分泌和靶细胞裂解密切相关^[9]。这表明CD138 CAR对CD138⁺靶细胞的响应提升了NK细胞的激活。此外,CD138 CAR-NK细胞用于CD138⁺ MM小鼠体内明显延缓肿瘤生长并延长存活期。

B细胞成熟抗原(BCMA)在MM细胞中高表达,在其他组织中表达极少。然而,在接受靶向BCMA CAR-T治疗后仍会复发,存在靶向逃逸问题。G蛋白偶联受体家族C组5成员D(GPRC5D)在MM浆细胞中高表达,而在正常组织(毛囊除外)中低表达。研究靶向BCMA和GPRC5D的CAR-T的模型表明,靶向GPRC5D可预防BCMA逃逸介导的复发^[25]。GPRC5D相比BCMA具有更好的特异性,同时两者表达独立,既可单靶向也可双靶向开发治疗药物。Smith等^[26]将BCMA/GPRC5D双靶向CAR-NK细胞移植到人MM细胞系(Luc⁺)的NPG小鼠体内,提高了存活率并减少了肿瘤复发,表明此细胞产品在MM患者中具有巨大的潜力,可进一步改善反应持续时间。

3 CAR-NK细胞疗法临床应用中的挑战

CAR-NK细胞作为一项治疗肿瘤的过继免疫细胞技术,除了在CAR结构上有许多方面待改进,在临床应用中仍存在着许多挑战。

3.1 CAR-NK细胞转染方式的选择

CAR-NK细胞常采用的转染的方式是使用病毒类载体。但存在转染效率低,引发随机插入突变,继发白血病的风险。目前研发出电穿孔转染法,转染NK细胞的基因表达更快、个体间变异性更小。但电转染无法使CAR整合到基因组上,只能短暂表达。在尝试应用CRISPR-Cas9技术时,会导致人类细胞DNA损伤反应和细胞周期阻滞^[27]。

3.2 CAR-NK细胞的扩增与冷冻保存

目前NK细胞快速大量扩增多采用4-1BB配体或NK细胞与白血病细胞系K562共培养^[28],其安全性需要进一步验证。另外一个重要的技术问题是NK细胞的冷冻保存,NK细胞容易受到低温损伤,解冻后其效应功能也会一定程度受损,因此开发优化冷冻保存方案至关重要。这也是保障制备“现货型”CAR-NK细胞产品的重要技术之一。

3.3 延长CAR-NK细胞的存活时间

CAR-NK细胞在体内缺乏足够的细胞因子的情况下存活时间短,应用白细胞介素(IL)-2、IL-15等细胞因子可以增强CAR-NK细胞在体内的增殖和持久性,并且不会使全身水平的细胞因子增加^[29]。但细胞在体内长期存在并发挥效应会对机体产生不良影响,引入自杀基因可以诱导CAR-NK细胞凋亡,从而降低风险。

4 展望

肿瘤的细胞免疫疗法为患者带来了新的希望,以CAR-NK细胞为基础的免疫治疗已经成为一个令人鼓舞和先进的研究领域,开发制备出安全有效的“现货型”CAR-NK细胞产品是治疗血液肿瘤的新发展。随着临床前研究和临床试验的广泛开展,相信在不久的将来CAR-NK细胞能够作为一种更安全、高效、经济的“现货型”细胞产品在肿瘤治疗中发挥更加重要的作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 郑如冰:资料收集、论文撰写;肖毅:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Fang F, Xiao W, Tian Z. Challenges of NK cell - based immunotherapy in the new era[J]. *Front Med*, 2018, 12(4): 440-450. DOI: 10.1007/s11684-018-0653-9.
- [2] Chou CK, Turtle CJ. Insight into mechanisms associated with cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 CAR-T cell immunotherapy[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (Suppl 2): 780-784. DOI: 10.1038/s41409-019-0602-5.
- [3] Chou CK, Turtle CJ. Insight into mechanisms associated with cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 CAR-T cell immunotherapy[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (Suppl 2): 780-784. DOI: 10.1038/s41409-019-0602-5.
- [4] Martín-Antonio B, Suñe G, Perez-Amill L, et al. Natural killer cells: angels and devils for immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1868. DOI: 10.3390/ijms18091868.
- [5] Boissel L, Betancur M, Wels WS, et al. Transfection with mRNA for CD19 specific chimeric antigen receptor restores NK cell mediated killing of CLL cells[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(9): 1255-1259. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.11.024.
- [6] Müller T, Uhrek C, Maki G, et al. Expression of a CD20-specific chimeric antigen receptor enhances cytotoxic activity of NK cells and overcomes NK-resistance of lymphoma and leukemia cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(3): 411-423. DOI: 10.1007/s00262-007-0383-3.
- [7] Chu J, Deng Y, Benson DM, et al. CS1-specific chimeric antigen receptor (CAR)-engineered natural killer cells enhance in vitro and in vivo antitumor activity against human multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(4): 917-927. DOI: 10.1038/leu.2013.279.
- [8] Esser R, Müller T, Stefes D, et al. NK cells engineered to express a GD2 - specific antigen receptor display built - in ADCC - like activity against tumour cells of neuroectodermal origin[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(3): 569-581. DOI: 10.1038/leu.2013.279.
- [9] Jiang H, Zhang W, Shang P, et al. Transfection of chimeric anti-CD138 gene enhances natural killer cell activation and killing of multiple myeloma cells[J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(2): 297-310. DOI: 10.1016/j.molonc.2013.12.001.
- [10] Chen KH, Wada M, Firor AE, et al. Novel anti - CD3 chimeric antigen receptor targeting of aggressive T cell malignancies[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56219 - 56232. DOI: 10.18632/oncotarget.11019.
- [11] Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 545-553. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607.
- [12] Kerbaui LN, Ang S, Liu E, et al. Cord blood NK cells engineered to express a humanized CD123 - targeted chimeric antigen receptor (CAR) and IL - 15 as off - the - shelf therapy for acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130 Suppl 1: 4453. DOI: 10.1182/blood.v130.suppl_1.4453.4453.
- [13] Tang X, Yang L, Li Z, et al. First-in-man clinical trial of CAR NK-92 cells: safety test of CD33-CAR NK-92 cells in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(6): 1083-1089.
- [14] Albinger N, Pfeifer R, Nitsche M, et al. Primary CD33-targeting CAR - NK cells for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(4): 61. DOI: 10.1038/s41408-022-00660-2.
- [15] Yu Y, Li J, Zhu X, et al. Humanized CD7 nanobody - based immunotoxins exhibit promising anti-T-cell acute lymphoblastic leukemia potential[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 1969-1983. DOI: 10.2147/IJN.S127575.
- [16] You F, Wang Y, Jiang L, et al. A novel CD7 chimeric antigen receptor - modified NK - 92MI cell line targeting T - cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(1): 64-78. DOI: 10.18282/ajcr.v9.il.574.
- [17] Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult burkitt leukemia and lymphoma[J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3009-3020. DOI: 10.1182/blood-2004-02-0405.
- [18] Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with stage III/IV B - cell non - Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report[J]. *Leukemia*, 2013, 27(5): 1174-1177. DOI: 10.1038/leu.2012.255.
- [19] Chu Y, Hochberg J, Yahr A, et al. Targeting CD20+ aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma by anti-CD20 CAR mRNA-modified expanded natural killer cells in vitro and in NSG mice[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 333-344. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0114.
- [20] Zhu H, Blum RH, Bjordahl R, et al. Pluripotent stem cell-derived NK cells with high - affinity noncleavable CD16a mediate improved antitumor activity[J]. *Blood*, 2020, 135(6): 399-410. DOI: 10.1182/blood.2019000621.
- [21] Strati P, Bachanova V, Goodman A, et al. Preliminary results of a phase I trial of FT516, an off-the-shelf natural killer (NK) cell therapy derived from a clonal master induced pluripotent stem cell (iPSC) line expressing high - affinity, non - cleavable CD16 (hnCD16), in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 Suppl 15: 7541. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7541.
- [22] Chen KH, Wada M, Pinz KG, et al. Preclinical targeting of aggressive T-cell malignancies using anti-CD5 chimeric antigen receptor[J]. *Leukemia*, 2017, 31(10): 2151-2160. DOI: 10.1038/leu.2017.8.

- [23] Reynolds C, Ratanatharathorn V, Adams P, et al. Allogeneic stem cell transplantation reduces disease progression compared to autologous transplantation in patients with multiple myeloma [J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 27(8): 801 - 807. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703006.
- [24] Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(9): 2775 - 2784. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4246.
- [25] Schönberg K, Hejazi M, Uhrberg M. Protocol for the clonal analysis of NK cell effector functions by multi-parameter flow cytometry[J]. Methods Mol Biol, 2012, 903: 381 - 392. DOI: 10.1007/978-1-61779-937-2_26.
- [26] Smith EL, Harrington K, Staehr M, et al. GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(485): eaau7746. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau7746.
- [27] Cao Z, Yang C, Wang Y, et al. Allogeneic CAR - NK cell therapy targeting both BCMA and GPRC5D for the treatment of multiple myeloma[J]. Blood, 2022, 140 Suppl 1: 7378. DOI: 10.1182/blood-2020-159289.
- [28] Haapaniemi E, Botla S, Persson J, et al. CRISPR - Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 927-930. DOI: 10.1038/s41591-018-0049-z.
- [29] Gong Y, Klein Wolterink R, Wang J, et al. Chimeric antigen receptor natural killer (CAR-NK) cell design and engineering for cancer therapy[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 73. DOI: 10.1186/s13045-021-01083-5.

自噬在急性淋巴细胞白血病中作用的研究进展

陈要灿¹ 廖小庆¹ 吴金燕¹ 刘萱竹¹ 胡晶²

¹重庆医科大学检验医学院,重庆 400016;²重庆医科大学检验医学院临床检验诊断学教育部重点实验室,重庆 400016

通信作者:胡晶,Email:jinghu@cqmu.edu.cn

【摘要】 急性淋巴细胞白血病(ALL)作为一种主要起源于T系或B系淋巴祖细胞的恶性血液疾病,好发于儿童。随着自噬机制的逐渐揭示,自噬在ALL中的作用受到了越来越多的关注。自噬既可以作为细胞的适应性反应来刺激白血病细胞的存活,又在一些情况下抑制细胞增殖。因此,如何调控自噬的促死亡与促生存作用,减少白血病耐药已经成为研究热点。文章对自噬在ALL的作用研究进行综述。

【关键词】 自噬; 白血病,淋巴细胞,急性; 治疗; 细胞凋亡; 耐药

基金项目:重庆市科技局自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0764)

Progress of the role of autophagy in acute lymphoblastic leukemia

Chen Yaocan¹, Liao Xiaoqing¹, Wu Jinyan¹, Liu Xuanzhu¹, Hu Jing²

¹College of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ²Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Ministry of Education Chongqing, College of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Hu Jing, Email: jinghu@cqmu.edu.cn

【Abstract】 As a malignant hematological disease mainly originating from T or B lymphoid progenitor cell, acute lymphocytic leukemia (ALL) is more prevalent in children. With the gradual revelation of the autophagy mechanism, the role of autophagy in ALL has gained increasing attention.

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20230601-00122

收稿日期 2023-06-01 本文编辑 胡睿 校对 杨璐

引用本文:陈要灿,廖小庆,吴金燕,等. 自噬在急性淋巴细胞白血病中作用的研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2024, 33(9): 573-576. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20230601-00122.



扫码阅读电子版