

CAR-NK细胞的基础研究及临床应用进展

王兰艳¹ 罗香凝² 王娅婕²

¹昆明理工大学医学院 云南省第一人民医院,昆明 650093;²云南省第一人民医院血液科,昆明 650032

通信作者:王娅婕,Email:kbb165wyj@sina.com

【摘要】 自然杀伤(NK)细胞是先天免疫系统的一部分,提供抵御病原体和癌细胞的第一道防线。并且NK细胞有着多道杀伤肿瘤细胞的途径,相较于T细胞有着更强的抗肿瘤作用。基于NK细胞的过继细胞免疫疗法在血液系统肿瘤治疗中已经展露出巨大优势。文章主要从NK细胞的生理、嵌合抗原受体自然杀伤(CAR-NK)细胞作用机制及CAR-NK细胞的临床应用进行综述。

【关键词】 杀伤细胞,天然; 嵌合抗原受体T细胞; 血液肿瘤; 免疫疗法

基金项目:国家自然科学基金(82070173)

Basic research and clinical application progress of CAR-NK cells

Wang Lanyan¹, Luo Xiangning², Wang Yajie²

¹Medical School, Kunming University of Science and Technology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650093, China; ²Department of Hematology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China

Corresponding author: Wang Yajie, Email: kbb165wyj@sina.com

【Abstract】 Natural killer (NK) cells are a part of the innate immune system, providing the first line of defense against pathogens and cancer cells. NK cells have multiple ways to kill tumor cells and have a stronger anti-tumor effect than T cells. NK cells-based adoptive cell immunotherapy has gradually shown its great advantages in the treatment of hematologic malignancies. This paper reviews the physiology of NK cells, the mechanism of chimeric antigen receptor (CAR)-NK cells, and the current clinical application of CAR-NK cells.

【Key words】 Killer cells, natural; Chimeric antigen receptor T cell; Hematologic malignancies; Immunotherapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070173)

近年来,过继细胞免疫治疗在治疗各类肿瘤中取得了巨大的进展,尤其是在血液系统肿瘤中的治疗,其中主要包括细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)、嵌合抗原受体自然杀伤(CAR-NK)细胞技术等。目前CIK细胞及CAR-T疗法当前在临床上已开始广泛被应用,尤其在血液系统肿瘤方面都取得了巨大的成就,自然杀伤(NK)细胞是先天免疫系统的主要组成部分,尤其是用于肿瘤免疫监测。研究发现基于NK细胞的过继细胞疗法可能在很大程度上规避一些风险,如CAR-T疗法引起的细胞因子释放综合征(CRS)和神经毒性作用,以及移植物抗宿主病(GVHD)等风险,NK细

胞从而成为继T细胞之外CAR工程的潜在候选细胞,同时CAR-NK细胞疗法在肿瘤的治疗上也展现了巨大的发展前景,但目前仍处于起步阶段。文章从NK细胞的生理、CAR-NK细胞作用机制及其在临床上的应用进行综述。

1 NK细胞生理特征

NK细胞是由Ronald Heberman于1975年发现的,是机体内重要的免疫细胞,由骨髓中CD34⁺淋巴细胞分化而来,约占血液中所有免疫细胞的15%,属于天然免疫系统的核心细胞,主要分布于外周血、脾脏、肝脏等^[1]。NK细胞根据CD56表达

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20231008-00050

收稿日期 2023-10-08 本文编辑 杨璐 校对 杨璐

引用本文:王兰艳,罗香凝,王娅婕. CAR-NK细胞的基础研究及临床应用进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2024, 33(10): 632-636. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20231008-00050.



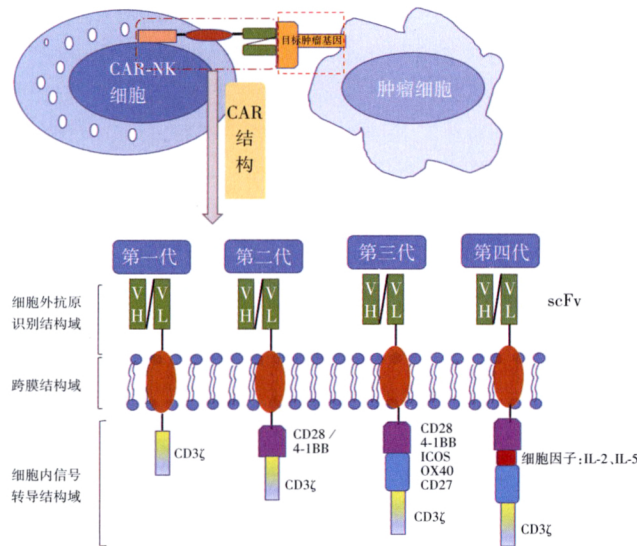
扫码阅读电子版

水平的高低可分为 CD56dim 和 CD56bright 2 个亚群,其中 CD56dim 属于完全成熟细胞群,约占外周血的 90%,主要发挥细胞毒作用。具体为:(1)释放穿孔素及颗粒酶等细胞毒性作用,进而诱导靶细胞溶解^[2];(2)Fas / FasL 途径介导细胞凋亡,当 NK 细胞表达的 Fas 配体 (FasL, CD178) 与其同源受体 Fas (CD95) 在靶细胞表面的相互作用,膜结合的 FasL 与 Fas 的结合在靶细胞杀伤以及自分泌和旁分泌 T 细胞死亡期间诱导细胞死亡^[3-4];(3)释放细胞毒性因子,如 NK 细胞毒因子、肿瘤坏死因子 (TNF) 等,与靶细胞表面受体结合杀伤靶细胞;(4)通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (ADCC) 来直接杀伤靶细胞,当 NK 细胞识别抗体调序靶细胞时,ADCC 被触发,细胞表面受体 FcγRIIC (CD32c) 和 FcγRIIIA (CD16a) 结合具有结合靶抗原的抗体的 Fc 部分的结合触发穿孔素和颗粒酶 B 的释放,从而裂解靶细胞^[5]。另一个亚群 CD56bright 为不完全成熟细胞群,占外周血的 5%~15%,起产生细胞因子 (干扰素、TNF 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等)、免疫调节等作用^[6-7]。NK 细胞拥有很强的细胞因子能力 (如 inf- γ 、tnf- α 、gm-csf、il-3、m-csf 等),可通过杀伤效应及分泌多种细胞因子能力正向或负向调节机体免疫。有研究表明,当在受到白细胞介素 (IL)-2、IL-12、IL-15 等刺激时,所有 NK 细胞亚群的细胞毒性活性显著增加。因此它们可成为用作 NK 兴奋剂的候选者^[8]。NK 细胞发挥作用无需抗原致敏,抗体参与,无需其他细胞参与,且无 MHC 的限制,单独可识别和攻击肿瘤细胞、癌细胞及病毒等,并对正常组织细胞无损伤作用。NK 细胞的杀伤活性受细胞表面的抑制性受体 [(如程序性死亡受体 1 (PD-1)、TIGIT、CD96、CD94 / NKG2A、KIRs 等) 和激活性受体 (如 NCR、DNAM-1、NKG2D、CD226、CD94 / NKG2C)] 的共同调控,当激活与抑制的平衡被打破,即激活性配体上调或抑制性配体下调时,NK 细胞便开始发挥它杀伤细胞的作用^[9]。

2 CAR-NK 细胞的作用机制

CAR 技术是基因工程与免疫疗法的完美融合,是当前肿瘤治疗领域最具前景的研究方向之一,CAR 是一种人工抗原受体,介导抗体靶向识别,它赋予细胞新的能力。CAR-NK 细胞不仅通过 CAR 特异性识别表达抗原肿瘤的能力,而且通过 NK 细胞受体本身来消除肿瘤。同时决定 NK 细胞活性的是刺激和抑制信号的平衡,而不是抗原特异性^[10]。用于 NK 细胞的 CAR 构建体由 3 个结构域组成:细胞外抗原识别结构域,跨膜结构域和细胞内细胞质信号转导结构域,外域包含来自识别肿瘤抗原抗体的单链可变片段 (scFv)^[11]。跨膜结构域将 CAR 结构锚定在效应细胞膜上。CAR 与其抗原在肿瘤细胞上的结合触发信号转导级联,scFv 可特异性识别靶细胞上的抗原,进而通过细胞内信号转导结构域,然后激活 NK 细胞直接或通过免疫系统的其他成分杀死靶标,因此该结构域也决定了 CAR-NK 细胞特异性及功能^[12]。ScFv 作为认为合成抗体,它的重链和轻链的顺序是可以人为决定的,到目前为止,在 CAR-NK 细胞的设计中,多数研究小组更倾向于 VH-VL 方向。但也有研究证明重链和轻链的顺序并不影响 CAR 的表达水平^[13]。CAR 的演变目前总结为四代,在第一代 CAR 中,CAR-T 和 CAR-NK 细

胞通常使用 CD3 ζ 作为单个激活细胞内信号转导区域^[14],然后在第二代和第三代 CAR 中分别带有 2 个和 2 个附加的共刺激信号。共刺激分子通常来源于 CD28 家族 (包括 CD28、ICOS)、肿瘤坏死因子受体基因家族 (包括 4-1BB、OX40 和 CD27) 或信号淋巴细胞活化分子 (SLAM) 相关受体家族 (包括 2B4)^[15]。最近,第四代携带转基因“有效载荷”的 CAR,如 IL-2 或 IL-15,已被设计用于改善 CAR-NK 细胞增殖,生存周期和抗原阴性肿瘤细胞的细胞毒性^[16]。如图 1 为目前 CAR-NK 细胞的结构。



注:IL 为白细胞介素

图 1 嵌合抗原受体自然杀伤 (CAR-NK) 细胞结构及四代结构演变

3 CAR-NK 细胞的制备

用于制造 CAR-NK 细胞的 NK 细胞可以从多种细胞中获得。异基因 NK 细胞可以从多种来源产生,且每种细胞系均有独特的优缺点,外周血来源的 NK 细胞已经成熟,无需再等待分化,但该种细胞来源 NK 细胞转导效率较低,长期培养可导致端粒酶缩短和耗竭,从而降低细胞毒性^[17]。NK 细胞还可以来源于干细胞,如脐带血来源的 NK 细胞具有高增殖性,在收集时可确定样本的单体性,但该来源的细胞数量少,需离体扩增^[18];诱导多能干细胞 (iPSC) 是临床应用的 NK 细胞的另一个重要来源,此来源的 NK 细胞具备无限增殖能力,可以更有效地设计以稳定地表达 CAR,但此来源价格昂贵,具有恶化的潜力,潜在的免疫原性,可能导致胚胎干细胞的破坏^[20-21],胚胎干细胞 (hESC)^[19]也可用来制备 CAR-NK 细胞。CAR 不仅可以在原代 NK 细胞上表达,也可在 NK-92 细胞株中制取,NK-92 是一种 NK 样细胞株,来源于 1 例 50 岁的男性非霍奇金淋巴瘤患者,该细胞株具备无限增殖能力,高效抗肿瘤活性,易于操作和设计,但在输注前需进行辐照,照射后体内持久性有限,ADCC 低^[22]。根据不同来源细胞的特点选择合适的 NK 细胞可以帮助制备更好的 CAR-NK 细胞。

使用合适的方法将遗传物质转移到 NK 细胞中是制备 CAR-NK 细胞最为关键的环节。目前,病毒或非病毒载体已被广泛用于 CAR 基因转导中。在反转录病毒 RNA 基因组整合

过程中,病毒 RNA 被反转录成双链 cDNA,然后在病毒整合酶的帮助下半随机插入宿主基因组^[23]。在制备 CAR-NK 细胞过程中,反转录病毒通常用于进行基因转移,它可以很好地使载体稳定地整合到宿主的 DNA 中,反转录病毒载体对外周血中原代 NK 细胞的转染效率极高^[24]。但是反转录病毒的载体具有不稳定性且无法感染非分裂细胞,而且反转录病毒载体会随机融入宿主基因组,增加了插入突变等其他不良反应的可能性^[25]。相比于反转录病毒,慢病毒方法允许转导原代和非活化的 NK 细胞,尽管它的转染效率相较于反转录病毒低得多,但它却比反转录病毒载体有着更低的插入突变率,使得慢病毒转导逐渐成为制备 CAR-NK 细胞的首选^[26-27]。电穿孔 CAR 进行 mRNA 的编码方式是一种快速、简洁的方法,然而,由于膜的持续通透性和细胞稳态的破坏,电穿孔方法中的电脉冲往往会导致多种细胞的丢失^[28-29]。以转座子为基础的机制,如睡美人转座子载体,已经成功地将转基因传递到宿主基因组中,并可作为病毒载体的替代。转座子载体由一个带有 CAR 基因序列的转座子和一个转座子(如 SB100X)组成,转座子与反转录末端重复序列(itr)结合,介导随机转座子进入宿主基因组,它可以在预定的位置高效地导入 CAR 基因^[30-31]。同时,转座子系统已被使用于进行 CAR-T 转染的临床前及临床研究^[30]。Bashiri Dezfouli 等^[32]也报道了转染非病毒型“睡美人”转座子的 CD19 CAR 及 CIK 的有效性和安全性。

4 CAR-NK 细胞的临床应用

CAR-NK 细胞疗法在血液系统的治疗应用中目前属于起步阶段,CD138 作为多发性骨髓瘤(MM)的主要诊断标志物,其在 MM 细胞上的高表达使其成为 MM 的特异性免疫治疗靶标。为了增强 NK-92MI 对表达 CD138 的 MM 细胞的毒性,某临床试验小组用编码为 scFv(4B3)-CD3 ζ 的重组 CAR 的慢病毒载体转染 NK-92MI 细胞,该载体是 CD138 特异性单链抗体片段(scFv)遗传融合到 T 细胞受体(TCR)复合物(另一种已知触发 NK 细胞毒性的信号分子)的 CD3 ζ 链。在此次研究中发现转染的 NK-92MI 细胞进行 10 Gy 照射后可以保留其显著的离体细胞毒性。同时该研究在异种移植 MM 小鼠模型中证明了辐照 NK-92MI-scFv 的体内抗 MM 活性,也为在表达 CD138 的浆细胞恶性肿瘤中使用 CD138 特异性 CAR 修饰的 NK 细胞进行过继免疫治疗提供了基本原理和可行性^[33]。

Tang 等^[34]使用 CD33-CAR-NK-92 细胞在 3 例复发难治急性髓系白血病(AML)患者中进行了首次 I 期临床试验,首例为 14 岁女童,选用 AML ETO(+),C-Kit(+),输注 CAR-NK-92 细胞 4 个月后,患者出现血液学复发,未行进一步治疗。第 2 例为 24 岁男性,染色体异常的 AML-M₄ t(3;16),在 CAR-NK-92 细胞输注 2 个月后,患者接受了来自非亲缘供体的造血干细胞移植(HSCT)并获得了完全缓解,但在移植 4 个月后复发,并在挽救化疗联合供体淋巴细胞输注(DLI)后死于 IV 级重度 GVHD。第 3 例为 49 岁女性,诊断为 CD33⁺ AML-M₄,核型正常,并有多重突变,包括 NRAS(+),NPM1(+),DNMT3A(+)和 TET2(+),患者对治疗没有反应。CAR-NK 细胞输注 10 d 后,骨髓检查显示 79.5% 为原始细胞,CD33⁺ 表达 94.6%。在此次

临床试验中证明了患者输注剂量高达 5×10^9 细胞是安全的,并不会产生实质性的不良反应。有研究表明 CAR 工程的 NK-92 细胞具有抗白血病功能,而且可以克服 B 细胞对亲本 NK 细胞的急性和慢性白血病耐药性。CAR-NK 细胞用于治疗血液系统恶性肿瘤和实体癌症的临床试验数量激增^[35]。有研究小组在已经完成的 I 期和 II 期临床试验中,从脐带血中提取 HLA 不匹配的抗 CD19 CAR-NK 细胞输注给 11 例复发难治 CD19 阳性肿瘤(非霍奇金淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病)的患者,用表达基因的反转录病毒载体转导 NK 细胞,并将提取的 NK 细胞设计为表达抗 CD19 CAR,以 IL-15 和诱导的半胱天冬酶 9 为安全开关^[36],尽管在此临床试验中输注的 NK 细胞和受体之间存在严重的 HLA 不匹配,但在输注 CAR-NK 细胞后,患者并未发生细胞因子释放综合征,神经毒性或噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的症状。在此次试验中 11 例接受治疗的患者中,8 例(5 例慢性淋巴细胞白血病中 4 例,6 例非霍奇金淋巴瘤中 4 例)有反应,7 例(4 例淋巴瘤和 3 例慢性淋巴细胞白血病)完全缓解,1 例 Richter 转化成分缓解,但有持续性慢性淋巴细胞白血病^[16]。

5 CAR-NK 细胞应用的挑战

尽管 CAR-NK 细胞治疗具有巨大的潜力,但要扩大其临床应用,仍存在一些根本问题需要解决。首先,目前的 CAR 是为构建 CAR-T 而设计的,因此,对于应用于 NK 细胞是一个次优选择。CAR 结合表位的位置和它们与 CAR-NK 细胞表面的距离将会影响它们结合抗原和激活 CAR-NK 细胞的能力,同时也有可能影响 CAR-NK 细胞发挥它最大杀伤肿瘤细胞的能力^[37]。

维持 CAR-NK 细胞在体内的持续表达性可能增加 NK 细胞疗法的疗效,这一过程需要细胞因子的刺激,这也成为了过继性 NK 细胞治疗的主要局限性之一,尽管这样可能降低 CAR-NK 细胞疗法的危险性。在一项研究中,用表达 IL-2 或 IL-15 的反转录病毒载体转导的 NK-92 细胞或原代 NK 细胞在含瘤小鼠中显示出增强的增殖和持久性^[23]。同时将 IL-15 转基因纳入 CAR 构建体可增强 NK 细胞增殖和体内持久性,改善抗肿瘤活性,而不会增加 IL-15 的全身水平或高危淋巴瘤样恶性肿瘤患者的毒性^[38]。如何增强 NK 细胞过继免疫治疗中杀伤肿瘤细胞的毒性作用同样也是该细胞过继疗法的另一个需要考虑和解决的问题。许多 B 细胞急性和慢性白血病往往对 NK 细胞的杀伤具有抵抗力。Romanski 等^[39]构建的 α CD19-CAR NK-92 细胞增强了 NK 细胞的敏感性及其对 B 系恶性细胞的细胞毒性。

6 总结

NK 细胞是一组独特的抗肿瘤细胞,具备不受 MHC 限制的细胞毒性,产生细胞因子及参与免疫调节等作用。当它制备成 CAR-NK 细胞时,相较于 CAR-T,它有着多样的细胞来源,无 GVHD 的风险,不产生 CRS 及神经毒性,同时具有更强的抗肿瘤作用。同时,NK 细胞可从自体或同种异体中制备,因此相较于 CAR-T 的自体制备,CAR-NK 细胞为通用即用型,适用于不同的个体,且可以长期冻存使用。随着未来几年更多的临

床试验的开展, CAR-NK 细胞治疗可能会导致肿瘤免疫治疗的革命性进展。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王兰艳、罗香凝: 论文撰写; 王娅婕: 论文修改

参 考 文 献

- [1] Ran GH, Lin YQ, Tian L, et al. Natural killer cell homing and trafficking in tissues and tumors: from biology to application[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 205. DOI: 10.1038/s41392-022-01058-z.
- [2] Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell - mediated cellular cytotoxicity[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(6): 1319 - 1329. DOI: 10.1002/JLB.MR0718-269R.
- [3] O' Reilly LA, Tai L, Lee L, et al. Membrane-bound Fas ligand only is essential for Fas - induced apoptosis[J]. *Nature*, 2009, 461(7264): 659-663. DOI: 10.1038/nature08402.
- [4] Sordo - Bahamonde C, Lorenzo - Herrero S, Payer ÁR, et al. Mechanisms of apoptosis resistance to NK cell - mediated cytotoxicity in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3726. DOI: 10.3390/ijms21103726.
- [5] Bald T, Krummel MF, Smyth MJ, et al. The NK cell-cancer cycle: advances and new challenges in NK cell-based immunotherapies [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(8): 835 - 847. DOI: 10.1038/s41590-020-0728-z.
- [6] Veneziani I, Alicata C, Pelosi A, et al. Toll-like receptor 8 agonists improve NK - cell function primarily targeting CD56(bright) CD16(-) subset[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003385. DOI: 10.1136/jitc-2021-003385.
- [7] Cantoni C, Wurzer H, Thomas C, et al. Escape of tumor cells from the NK cell cytotoxic activity[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(4): 1339-1360. DOI: 10.1002/JLB.2MR0820-652R.
- [8] Seymour F, Cavenagh JD, Mathews J, et al. NK cells CD56bright and CD56dim subset cytokine loss and exhaustion is associated with impaired survival in myeloma[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(17): 5152-5159. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007905.
- [9] Chan CJ, Smyth MJ, Martinet L. Molecular mechanisms of natural killer cell activation in response to cellular stress[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1): 5-14. DOI: 10.1038/cdd.2013.26.
- [10] Davies J, Stringaris K, Barrett AJ, et al. Opportunities and limitations of natural killer cells as adoptive therapy for malignant disease[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(11): 1453 - 1466. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.03.009.
- [11] Oberschmidt O, Kloess S, Koehl U. Redirected primary human chimeric antigen receptor natural killer cells as an "off-the-shelf immunotherapy" for improvement in cancer treatment[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 654. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00654.
- [12] Fan M, Li M, Gao L, et al. Chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 151. DOI: 10.1186/s13045-017-0519-7.
- [13] Fujiwara K, Masutani M, Tachibana M, et al. Impact of scFv structure in chimeric antigen receptor on receptor expression efficiency and antigen recognition properties[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(2): 350 - 357. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.071.
- [14] Jensen MC, Riddell SR. Design and implementation of adoptive therapy with chimeric antigen receptor - modified T cells[J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1): 127-144. DOI: 10.1111/imr.12139.
- [15] MacKay M, Afshinnikoo E, Rub J, et al. The therapeutic landscape for cells engineered with chimeric antigen receptors [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(2): 233-244. DOI: 10.1038/s41587-019-0329-2.
- [16] 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.
- [17] Herrera L, Santos S, Vesga MA, et al. Adult peripheral blood and umbilical cord blood NK cells are good sources for effective CAR therapy against CD19 positive leukemic cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18729. DOI: 10.1038/s41598-019-55239-y.
- [18] Goldenson BH, Zhu H, Wang YM, et al. Umbilical cord blood and iPSC-derived natural killer cells demonstrate key differences in cytotoxic activity and KIR profiles[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 561553. DOI: 10.3389/fimmu.2020.561553.
- [19] Tschorn N, van Heuvel Y, Stitz J. Transgene expression and transposition efficiency of two - component sleeping beauty transposon vector systems utilizing plasmid or mRNA encoding the transposase[J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 65(8): 1327 - 1335. DOI: 10.1007/s12033-022-00642-6.
- [20] Bernareggi D, Pouyanfar S, Kaufman DS. Development of innate immune cells from human pluripotent stem cells[J]. *Exp Hematol*, 2019, 71: 13-23. DOI: 10.1016/j.exphem.2018.12.005.
- [21] Lin X, Sun Y, Dong X, et al. IPSC-derived CAR-NK cells for cancer immunotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115123. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115123.
- [22] Yang HG, Kang MC, Kim TY, et al. Discovery of a novel natural killer cell line with distinct immunostimulatory and proliferative potential as an alternative platform for cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 138. DOI: 10.1186/s40425-019-0612-2.
- [23] Gurney M, Kundu S, Pandey S, et al. Feeder cells at the interface of natural killer cell activation, expansion and gene editing[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 802906. DOI: 10.3389/fimmu.2022.802906.
- [24] Poletti V, Mavilio F. Interactions between retroviruses and the host cell genome[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 8: 31-41. DOI: 10.1016/j.omtm.2017.10.001.
- [25] Zhang Y, Zhou W, Yang J, et al. Chimeric antigen receptor engineered natural killer cells for cancer therapy[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 70. DOI: 10.1186/s40164 - 023 - 00431-0.
- [26] Micucci F, Zingoni A, Piccoli M, et al. High - efficient lentiviral vector-mediated gene transfer into primary human NK cells[J]. *Exp Hematol*, 2006, 34(10): 1344-1352. DOI: 10.1016/j.exphem.2006.06.001.
- [27] Athanasopoulos T, Munye MM, Yáñez-Muñoz RJ. Nonintegrating gene therapy vectors[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31(5): 753-770. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.06.007.

[28] Luanpitpong S, Poohadsuan J, Klaihmon P, et al. Selective cytotoxicity of single and dual anti - CD19 and anti - CD138 chimeric antigen receptor - natural killer cells against hematologic malignancies[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 5562630. DOI: 10.1155/2021/5562630.

[29] Pfefferle A, Huntington ND. You have got a fast CAR: chimeric antigen receptor NK cells in cancer therapy[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3): 706. DOI: 10.3390/cancers12030706.

[30] Amberger M, Ivics Z. Latest advances for the sleeping beauty transposon system: 23 years of insomnia but prettier than ever: refinement and recent innovations of the sleeping beauty transposon system enabling novel, nonviral genetic engineering applications[J]. Bioessays, 2020, 42(11): e2000136. DOI: 10.1002/bies.202000136.

[31] Marofi F, Rahman HS, Thangavelu L, et al. Renaissance of armored immune effector cells, CAR-NK cells, brings the higher hope for successful cancer therapy[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 200. DOI: 10.1186/s13287-021-02251-7.

[32] Bashiri Dezfouli A, Yazdi M, Pockley AG, et al. NK cells armed with chimeric antigen receptors (CAR): roadblocks to successful development[J]. Cells, 2021, 10(12): 3390. DOI: 10.3390/cells10123390.

[33] Lonez C, Verma B, Hendlisz A, et al. Study protocol for THINK: a multinational open-label phase I study to assess the safety and clinical activity of multiple administrations of NKR-2 in patients with different metastatic tumour types[J]. BMJ Open, 2017, 7(11): e017075. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017075.

[34] 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.

[35] Oelsner S, Friede ME, Zhang C, et al. Continuously expanding CAR NK - 92 cells display selective cytotoxicity against B - cell leukemia and lymphoma[J]. Cytotherapy, 2017, 19(2): 235-249. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.10.009.

[36] Oelsner S, Waldmann A, Billmeier A, et al. Genetically engineered CAR NK cells display selective cytotoxicity against FLT3-positive B-ALL and inhibit in vivo leukemia growth[J]. Int J Cancer, 2019, 145(7): 1935-1945. DOI: 10.1002/ijc.32269.

[37] Zhang C, Oberoi P, Oelsner S, et al. Chimeric antigen receptor-engineered NK-92 cells: an off-the-shelf cellular therapeutic for targeted elimination of cancer cells and induction of protective antitumor immunity[J]. Front Immunol, 2017, 8: 533. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00533.

[38] Liu E, Tong Y, Dotti G, et al. Cord blood NK cells engineered to express IL - 15 and a CD19 - targeted CAR show long - term persistence and potent antitumor activity[J]. Leukemia, 2018, 32(2): 520-531. DOI: 10.1038/leu.2017.226.

[39] Romanski A, Uherek C, Bug G, et al. CD19-CAR engineered NK-92 cells are sufficient to overcome NK cell resistance in B-cell malignancies[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(7): 1287 - 1294. DOI: 10.1111/jcmm.12810.

晚期蕈样霉菌病 / Sézary 综合征免疫靶向治疗药物的新进展

肖丽萍 冯佳
北京大学深圳医院血液内科,深圳 518036
通信作者:冯佳,Email:doray12@hotmail.com

【摘要】 原发性皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)是成熟记忆T细胞常见的恶性增殖性疾病,其中最常见
的亚型为蕈样肉芽肿和Sézary 综合征。早期CTCL患者以皮肤局部治疗为主,预后良好,而晚期患者由
于传统治疗效果差,目前尚无标准推荐治疗方案。近年来随着T细胞淋巴瘤免疫靶向药物的研发,多种
新型药物在CTCL的临床治疗中展现出较好疗效,包括组蛋白去乙酰化酶抑制剂、单克隆抗体、嵌合抗原
受体T细胞治疗等。文章就晚期蕈样霉菌病 / Sézary 综合征的免疫靶向治疗药物的新进展进行综述。

【关键词】 原发性皮肤T细胞淋巴瘤; 免疫靶向药物; 嵌合抗原受体T细胞治疗
基金项目:国家自然科学基金(82100210)



扫码阅读电子版