

CAR-T 细胞治疗实体瘤的现存挑战及优化策略

郭菲菲 综述 崔久嵬 审校

摘要 近年来,嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法在血液肿瘤治疗中取得了突破性进展。然而,由于实体瘤异于血液肿瘤的特性,CAR-T 在实体瘤治疗中并未取得很好的疗效。限制 CAR-T 疗效的关键因素主要包括实体瘤细胞本身及其特殊的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)两方面,在 CAR-T 向肿瘤组织部位浸润、CAR-T 在 TME 中维持抗肿瘤活性以及 CAR-T 对肿瘤细胞的靶向性识别杀伤等多个过程中损害 CAR-T 功能。为了解决这些问题,越来越多的临床前研究提出了潜在有效的解决办法,相应的临床研究也相继开展。本文将对 CAR-T 细胞治疗实体瘤的现存挑战及相应的优化策略进行综述,以期为 CAR-T 疗法的未来探索提供参考。

关键词 嵌合抗原受体 T 细胞 实体瘤 治疗策略

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211860

Current challenges and optimization strategies for CAR-T cell therapy for solid tumors

Feifei Guo, Jiuwei Cui

Correspondence to: Jiuwei Cui; E-mail: cuijw@jlu.edu.cn

Department of Oncology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Abstract The sequential launch of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T cell) therapy products caused a breakthrough in the treatment of hematological tumors. However, owing to the differences in properties between solid tumors and hematological tumors, CAR-T cell have not been used much in the treatment of solid tumors. Solid tumor cells themselves and their distinctive tumor microenvironment (TME) are two crucial factors limiting the efficacy of CAR-T cells by impairing their function in multiple processes, including their infiltration into the tumor site, maintenance of their anti-antitumor activity in the TME, and targeted recognition killing of tumor cells. To address these problems, an increasing number of preclinical studies have proposed potential effective solutions, and corresponding clinical studies also have been carried out. This manuscript focuses on reviewing the existing challenges and corresponding optimization strategies for CAR-T cells in solid tumor treatment, aiming to provide a reference for future exploration of its applications.

Keywords: chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T), solid tumors, therapeutic strategies

自 2017 年至今,以 Kymriah(CTL019)和 Yescarta(KTE-C19)为代表的系列嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗相继被批准上市,CAR-T 疗法在血液肿瘤治疗中取得突破性进展^[1]。然而,当研究进一步将注意力转向占据全部肿瘤 90% 比例的实体瘤时,CAR-T 疗法并未得到令人满意的结果,实体瘤本身及其微环境的特殊性为 CAR-T 细胞治疗带来了巨大挑战。一方面,实体瘤细胞抗原的异质性以及特异性肿瘤抗原(tumor-specific antigen, TSA)的缺乏使 CAR-T 难以对肿瘤细胞进行精准的靶向性识别和杀伤^[2];另一方面,实体瘤特殊的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),包括异常血管结构和基质成分组成的第一道物理屏障,以及 TME 中多种免疫抑制细胞、抑制性免疫及代谢分子组成的二次屏障,使 CAR-T 难以浸润肿瘤组织,同时

面临活性衰竭及功能失调的风险^[3]。针对这些问题,基于 CAR-T 自身改造以及 CAR-T 联合治疗两个方向的研究取得了较好的结果。本文对 CAR-T 治疗实体瘤最新的研究进展进行综述以供参考。

1 CAR-T 治疗实体瘤的优化靶点选择

仅表达于肿瘤细胞的 TSA 是抗肿瘤治疗的理想靶点,然而,由于 TSA 极其缺乏且大部分存在于细胞内,靶点选择投向同时表达于肿瘤细胞(高表达)和正常组织(低表达)的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA),面临潜在的脱靶效应(on-target/off-tumor)^[4]。据报道,1 例伴有肝肺转移的晚期结肠癌患者,在接受抗 HER2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) CAR-T 治疗 5 天后发生死亡。CAR-T 对表达低水平 HER2 肺上皮细胞的攻击所导致的血液高水平细胞因子状态被认为是主要的致死原因^[5]。

作者单位:吉林大学第一医院肿瘤科(长春市130021)

通信作者:崔久嵬 cuijw@jlu.edu.cn

实体瘤细胞的抗原异质性是限制靶点选择的又一关键因素,单靶点 CAR-T 难以根除同一肿瘤病灶中的所有实体瘤细胞^[2]。

1.1 增强 CAR-T 的抗原特异性识别

理想的特异性靶点是增强 CAR-T 抗原识别的根本方法。表皮生长因子受体 III 型突变体(epidermal growth factor receptor variant III, EGFRvIII)是目前研究较为广泛的靶点之一,由 EGFR 的第一和第八外显子在一个新甘氨酸的连接作用下融合而成。因其具有高度肿瘤组织特异性,临床前研究将其作为 CAR-T 治疗靶点,并取得了较好的效果^[6]。更有临床试验进一步肯定了 EGFRvIII 作为 CAR-T 临床治疗靶点的可行性。由 O'Rourke 等^[7]开展的一项针对 9 例复发性胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)患者的 I 期临床研究结果显示,EGFRvIII CAR-T 治疗具有良好抗肿瘤效果、安全性(无脱靶毒性)及耐受性。由溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)介导的肿瘤细胞抗原递送与标记是提供 CAR-T 特异性靶点的另一有效途径。典型的是编码截短 CD19 蛋白(truncated CD19, CD19t)的溶瘤病毒抗原递送标记系统。Park 等^[8]利用编码 CD19t 的溶瘤牛痘病毒(OV19t)感染多种实体瘤细胞,均显著促进了 CAR-T 细胞浸润及肿瘤杀伤。同时, CAR-T 介导的肿瘤裂解进一步导致 OV19t 释放,促进了 CD19t 在实体瘤细胞上的表达,形成肿瘤清除的正反馈。

通过区分肿瘤组织与正常组织 TAA 密度的不同,也能够增加 CAR-T 抗原识别的特异性和敏感性。Hernandez-Lopez 等^[9]利用 synNotch(synthetic Notch)受体系统构建了一种超灵敏抗原密度感应性 CAR-T,即由一个针对 HER2 的低亲和力 synNotch 受体控制一个针对 HER2 的高亲和力 CAR 的表达。当 synNotch 受体被高抗原密度 HER2 完全激活时,则会诱导高亲和力 CAR 的表达,随后启动 CAR-T 对肿瘤细胞的特异性杀伤。经体外及体内研究证实,表达这一系统的 CAR-T 细胞对表达正常数量 HER2 的非肿瘤细胞和表达 100 倍 HER2 的肿瘤细胞的杀伤具有显著性差异。另外,多种传统表观遗传调节剂对抗原密度的调节也被证实能够增加 CAR-T 抗原识别的敏感性。如地西他滨,作为一种 DNA 甲基化转移酶抑制剂,被发现可以通过 DNA 去甲基化上调胰腺癌细胞上抗原 MUC1 的表达,增加 MUC1 CAR-T 的特异性识别和杀伤^[10]。

1.2 克服肿瘤细胞抗原异质性

对于实体瘤的高度异质性,同时靶向两种或两种以上肿瘤抗原是一种有效的解决办法,可以通过构建包含不同 scFv(single-chain variable fragment)结构的

CAR-T 及 CAR-T 联合双特异性抗体来实现,从而有效清除表达任一靶点抗原的肿瘤细胞。目前,双特异性 CAR-T 已经得到广泛研究且效果显著。与针对单一抗原的 CAR-T 相比,Kloss 等^[11]构建的同时靶向前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)和前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)的 CAR-T 细胞被证实能够在前列腺癌小鼠模型中实现对表达单靶点和双靶点抗原肿瘤细胞的清除。近期一项研究利用 synNotch 受体系统设计了一种“prime-and-kill”逻辑门控回路,从而更好实现了精确的肿瘤控制。在这一回路中,只有当 synNotch 受体识别特异性的肿瘤启动抗原(如 EGFRvIII 和 MOG)后,识别广泛存在的肿瘤杀伤抗原(如 EphA2 和 IL13Rα2)的 CAR 才能启动转录并发挥抗肿瘤作用。在 GBM 小鼠模型中,这一新型 CAR-T 显示出优于传统 CAR-T 的抗肿瘤疗效和持久性,且无脱靶毒性,提供了一种适用于实体瘤的一般识别策略^[12]。

CAR-T 与双特异性抗体的联合主要包括双特异性 T 细胞衔接器(bi-specific T-cell engager, BiTE)和双特异性适配器(bi-specific adapter)。BiTE 由两种 scFv 组成,一种识别 T 细胞表面蛋白 CD3ε,另一种识别肿瘤细胞表面抗原,从而介导 CAR-T 及内源性 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤。Choi 等^[13]设计了一种自分泌 anti-EGFR BiTE 的 anti-EGFRvIII CAR-T,证实其在 GBM 小鼠模型中根除异质性肿瘤细胞的能力。双特异性适配器由一个标签蛋白(如生物素)和一个针对单个抗原的抗体片段偶联而成,将靶向不同抗原的双特异性适配器组合与靶向标签蛋白的通用型 CAR-T 联合也能够克服肿瘤异质性。如通过与 anti-CD19 与 CD20 adapters 的联合,anti-biotin CAR-T 被发现能够以抗体剂量依赖的方式实现干扰素释放及异质性肿瘤细胞杀伤^[14]。

2 CAR-T 治疗实体瘤克服 TME

实体瘤具有极为复杂的微环境,对 CAR-T 细胞的浸润、活性及功能有不同程度的抑制。实体瘤微环境中高度异常的血管和基质结构被认为是阻碍 CAR-T 细胞浸润的关键因素。与正常组织相比,肿瘤血管常呈不规则形状并伴有不同程度塌陷,而肿瘤基质则更为致密和刚性。两者共同形成的物理屏障导致 CAR-T 难以浸润^[3]。实体瘤的免疫抑制性微环境主要由免疫抑制细胞如髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)及调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg),免疫抑制性检查点如 PD-L1 以及多种免疫抑制性因子如 TGF-β 组成,被认为是影响 CAR-T 细胞活性及功能的关键因素^[15]。肿瘤异常的代谢物累

积以及典型的缺氧、低 PH、氧化应激等条件构成了损害 CAR-T 抗肿瘤作用的代谢微环境。如吡哆胺 2,3 双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)被发现能够通色氨酸消耗和犬尿氨酸累积来抑制 CAR-T 细胞毒性, 缺氧环境中的 CAR-T 细胞也被发现功能严重受损^[16]。

2.1 增强 CAR-T 的 TME 浸润

多种传统疗法因其对 TME 的重塑作用, 在促进 CAR-T 的肿瘤组织浸润中占有着优势。化疗预处理联合 CAR-T 已经被广泛应用于临床研究。一项研究(NCT01869166)提示, 在 anti-EGFR CAR-T 治疗前给与白蛋白结合型紫杉醇联合环磷酰胺治疗, 可通过结合富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)来消耗肿瘤基质, 从而促进 CAR-T 细胞浸润并提升其抗肿瘤疗效^[17]。局部放疗也能够显著增强 CAR-T 细胞的肿瘤浸润。如在 GBM 小鼠模型中, 研究发现在静脉注射 anti-GD2CAR-T 后进行局部放疗能够有效促进 CAR-T 细胞的血管外渗及肿瘤浸润, 并增强其抗肿瘤作用^[18]。鉴于热疗对 TME 的重塑作用, 包括破坏基质及扩张血管结构等, CAR-T 联合光热治疗也能够显著促进 CAR-T 累积及肿瘤控制。在激光照射下的实体瘤小鼠模型中, 联合应用具有双光热-纳米催化性质的纳米酶被发现能够增强 anti-B7-H3 CAR-T 细胞的浸润^[19]。

肿瘤抗血管生成治疗和基质降解治疗对 CAR-T 细胞浸润的促进则更为直接。在原位人神经母细胞瘤的小鼠模型中, Bocca 等^[20]证实贝伐单抗治疗能够通过促进肿瘤血管正常化来增强 anti-GD2 CAR-T 细胞的大量浸润。肿瘤基质中硫酸乙酰肝素蛋白多糖成分(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)的降解被认为是 CAR-T 细胞跨越肿瘤基质屏障的第一步。基于此设计的表达肝素酶的 CAR-T(anti-HPSE CAR-T)被证实通过降解 HSPG 增强自身浸润^[21]。另外, 由肿瘤相关基质细胞组成的纤维结构被认为是形成肿瘤基质屏障的主要原因, 成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)作为肿瘤相关纤维母细胞的标志成为一个潜在治疗靶点。如 anti-FAP CAR-T 被发现在肺癌及胰腺癌小鼠模型中能够有效减少肿瘤基质并抑制肿瘤生长^[22]。

2.2 克服肿瘤免疫微环境的抑制

免疫抑制细胞的功能抑制或清除是维持肿瘤浸润 CAR-T 细胞功能的有效途径之一。低剂量化疗作为目前临床 CAR-T 治疗的主要预处理方法之一, 能够通过诱导免疫抑制细胞清除来重塑肿瘤免疫微环境以增强 CAR-T 疗效。Guo 等^[17]对晚期胆管癌患者的 anti-EGFR CAR-T 治疗进行白蛋白结合型紫杉醇

和环磷酰胺预处理, 显著提高了 CAR-T 的治疗效果。另外, 越来越多的临床前研究提示, CAR-T 与现存疗法的联合或 CAR-T 自身的改造都能够有效清除免疫抑制细胞并增强 CAR-T 疗效。Watanabe 等^[23]将表达 TNF- α 和 IL-2 的溶瘤腺病毒(oncolytic adenovirus, OAd)联合 CAR-T, 发现其能够促进肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型极化并增加 DC 细胞成熟, 从而显著提升 CAR-T 浸润及抗肿瘤作用。近期一项研究提出, 利用 CAR-T 细胞递送模式识别受体激动剂 RN7SL1 (一种激活 RIG-I/MDA5 信号通路的内源性 RNA), 能够显著抑制 MDSCs 发育并促进具有共刺激特征 DC 细胞亚群的生长, 从而促进 CAR-T 功能^[24]。

免疫检查点是帮助 CAR-T 克服实体瘤免疫抑制微环境的另一个选择。CAR-T 联合免疫检查点抑制剂已被广泛证明能够有效增强 CAR-T 对实体瘤的控制。近期一项研究显示, 临床恶性胸膜间皮瘤患者在接受派姆单抗联合 anti-MSLN CAR-T 治疗后, 表现出良好安全性及耐受性, 患者中位总生存期可达 23.9 个月^[25]。CAR-T 联合编码免疫检查点抗体的 OA 也能够有效帮助 CAR-T 克服免疫抑制。Tanoue 等^[26]设计的编码 PD-L1 迷你抗体的 OAd 被证实能够在前列腺癌模型中增强 anti-HER2 CAR-T 功能。此外, 通过对 CAR-T 进行改造, 包括抑制免疫检查点的表达或阻断其信号传递, 也能够有效增强 CAR-T 疗效。Zou 等^[27]研究发现, 同时下调抑制性免疫检查点受体 PD-1、Tim-3 和 Lag-3 表达的 CAR-T 细胞具有更好的抗肿瘤作用。除了通过 CRISPR/Cas9 技术对 PD-1 进行敲除, 利用腺嘌呤碱基编辑器改变 PD-1 的糖基化残基也能够降低 PD-1 表达, 从而增强 CAR-T 细胞毒性^[28]。通过对 PD-1 的胞外区进行修饰可以阻断其信号传递。如 Pan 等^[29]通过在 anti-GPC3 CAR-T 中引入一个由 PD-1 的胞外结构域和 IgG4 的 CH3 构成的可溶性 PD1-CH3 融合蛋白来切断 PD-1/PD-L1 信号传递, 并证实了其在肝细胞癌小鼠模型中显著的抗肿瘤作用。

2.3 克服肿瘤代谢微环境的抑制

对于实体瘤异常的代谢微环境, 通过对 CAR-T 进行改造或与相关抑制剂联合均能有效提高 CAR-T 疗效。腺苷是 TME 中高度累积的代谢物之一, 能够通过激活 CAR-T 细胞表面腺苷受体(adenosine 2a receptor, A2aR)来抑制其功能。Masoumi 等^[30]研究发现, 无论是在 CAR-T 结构中同时表达 anti-A2aRshRNA 序列, 还是将 CAR-T 联合 A2aR 特异性小分子拮抗剂 SCH-58261, 均能有效提高 CAR-T 功能。腺苷脱氨酶 1(adenosine deaminase 1, ADA 1)能够将腺苷分

解为肌苷, Qu 等^[31] 据此设计的过表达 ADA 的 CAR-T 细胞在卵巢癌及结肠癌小鼠模型中呈现显著扩增, 并有效控制肿瘤生长及延长小鼠存活期。IDO 是肿瘤代谢微环境中另一潜在靶点。Huang 等^[32] 研究证实, miR-153 能够通过靶向 IDO1 的 3'非编码区抑制其在结肠癌细胞中的表达, 在体外及小鼠体内模型中增强 CAR-T 的抗肿瘤作用。TME 的氨基酸水平对 CAR-T 细胞功能同样影响巨大。如 TME 中的低水平精氨酸会损害缺乏精氨酸再合成酶精氨琥珀酸合酶 (arginine resynthesis enzymes argininosuccinate synthase, ASS) 和鸟氨酸转氨甲酰酶 (ornithine transcarbamylase, OTC) 表达的 CAR-T 细胞的功能。基于此设计的表达功能性 ASS 或 OTC 的酶修饰 CAR-T 被证实能够有效增加 CAR-T 细胞增殖, 并在不影响 CAR-T 的细胞毒性或衰竭程度的基础上, 提高实体瘤清除率^[33]。

除了异常的代谢物, 缺氧和氧化应激等条件也被利用以解除肿瘤代谢微环境对 CAR-T 功能的限制。碳酸酐酶 IX(carbonic anhydrase IX, CAIX) 是一种参与缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF1 α) 缺氧信号通路的关键蛋白及潜在靶点, Cui 等^[34] 研究发现, anti-CAIX CAR-T 能够在 GBM 小鼠模型中发挥有效抗肿瘤作用。另外, 为了应对肿瘤相关的氧化应激, Ligtenberg 等^[35] 构建了一种过表达过氧化氢酶的 CAR-T, 其能够高效地将过氧化氢催化成水和氧气并减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 累积, 从而维持低氧化状态及具有显著抗肿瘤活性。

3 结语与展望

CAR-T 在实体瘤治疗中虽面临诸多困境, 但随着对实体瘤及 CAR-T 细胞自身特征认识的不断加深, 不断涌现的创新性解决策略为这一疗法带来了新的希望。无论是针对 CAR-T 自身结构的优化改造, 还是将 CAR-T 与其他肿瘤治疗方法相结合, 均呈现出良好的应用前景。CAR-T 细胞治疗有望在实体瘤领域血液肿瘤的取得成效, 最终使临床肿瘤患者获益最大化。

参考文献

- [1] Locke FL, Go WY, Neelapu SS. Development and use of the anti-cd19 chimeric antigen receptor t-cell therapy axicabtageneleucel in large b-cell lymphoma: a review[J]. *Jama Oncol*, 2020, 6(2):281-290.
- [2] Chen N, Li X, Chintala NK, et al. Driving cars on the uneven road of antigen heterogeneity in solid tumors[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 51:103-110.
- [3] Hou AJ, Chen LC, Chen YY. Navigating car-t cells through the solid-tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(7):531-550.
- [4] Castellarin M, Watanabe K, June CH, et al. Driving cars to the clinic for solid tumors[J]. *Gene Ther*, 2018, 25(3):165-175.
- [5] Morgan RA, Yang JC, Kitano M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of t cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing erbb2[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4):843-851.
- [6] Li G, Wong AJ. Egf receptor variant iii as a target antigen for tumor immunotherapy[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2008, 7(7):977-985.
- [7] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Morrisette J, et al. Abstract LB-083: Phase I study of T cells redirected to egfrviii with a chimeric antigen receptor in patients with egfrVIII+ glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(suppl_14): LB-083.
- [8] Park AK, Fong Y, Kim SI, et al. Effective combination immunotherapy using oncolytic viruses to deliver car targets to solid tumors[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(559):eaaz1863.
- [9] Hernandez-Lopez RA, Yu W, Cabral KA, et al. T cell circuits that sense antigen density with an ultrasensitive threshold[J]. *Science*, 2021, 371(6534):1166-1171.
- [10] Anurathapan U, Chan RC, Hindi HF, et al. Kinetics of tumor destruction by chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(3):623-633.
- [11] Kloss CC, Condomines M, Cartellieri M, et al. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells[J]. *Nature Biotechnology*, 2013, 31(1):71-75.
- [12] Choe JH, Watchmaker PB, Simic MS, et al. Synnotch-car t cells overcome challenges of specificity, heterogeneity, and persistence in treating glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(591): eabe7378.
- [13] Choi BD, Yu X, Castano AP, et al. Car-t cells secreting bites circumvent antigen escape without detectable toxicity[J]. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(9):1049-1058.
- [14] Lohmueller JJ, Ham JD, Kvorjak M, et al. Msa2 affinity-enhanced biotin-binding car t cells for universal tumor targeting[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(1):e1368604.
- [15] Beatty GL, Moon EK. Chimeric antigen receptor t cells are vulnerable to immunosuppressive mechanisms present within the tumor microenvironment[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(11):e970027.
- [16] Scharping NE, Delgoffe GM. Tumor microenvironment metabolism: A new checkpoint for anti-tumor immunity[J]. *Vaccines (Basel)*, 2016, 4(4):46.
- [17] Guo Y, Feng K, Liu Y, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor-modified T cells in patients with egfr-positive advanced biliary tract cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6):1277-1286.
- [18] Murty S, Haile ST, Beinat C, et al. Intravital imaging reveals synergistic effect of car t-cells and radiation therapy in a preclinical immunocompetent glioblastoma model[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1757360.
- [19] Zhu L, Liu J, Zhou G, et al. Remodeling of tumor microenvironment by tumor-targeting nanozymes enhances immune activation of car T cells for combination therapy[J]. *Small*, 2021, 17(43): e2102624.
- [20] Bocca P, Di Carlo E, Caruana I, et al. Bevacizumab-mediated tumor vasculature remodelling improves tumor infiltration and antitu-

- mor efficacy of gd2-car T cells in a human neuroblastoma preclinical model[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(1):e1378843.
- [21] Caruana I, Savoldo B, Hoyos V, et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of car-redirceted T lymphocytes[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5):524-529.
- [22] Lo A, Wang LS, Scholler J, et al. Tumor-promoting desmoplasia is disrupted by depleting fap-expressing stromal cells[J]. *Cancer Research*, 2015, 75(14):2800-2810.
- [23] Watanabe K, Luo Y, Da T, et al. Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redirceted chimeric antigen receptor t cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(7):e99573.
- [24] Johnson LR, Lee DY, Eacret JS, et al. The immunostimulatory RNA RN7SL1 enables car-t cells to enhance autonomous and endogenous immune function[J]. *Cell*, 2021, 184(19):4981.
- [25] Adusumilli PS, Zauderer MG, Rivière I, et al. A phase I trial of regional mesothelin-targeted car t-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-pd-1 agent pembrolizumab[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(11):2748-2763.
- [26] Tanoue K, Rosewell Shaw A, Watanabe N, et al. Armed oncolytic adenovirus-expressing PDL-1 mini-body enhances antitumor effects of chimeric antigen receptor t cells in solid tumors[J]. *Cancer research*, 2017, 77(8):2040-2051.
- [27] Zou F, Lu L, Liu J, et al. Engineered triple inhibitory receptor resistance improves anti-tumor car-t cell performance via CD56[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1)-4109.
- [28] Shi X, Zhang D, Li F, et al. Targeting glycosylation of pd-1 to enhance car-t cell cytotoxicity[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):127.
- [29] Pan Z, Di S, Shi B, et al. Increased antitumor activities of glypican-3-specific chimeric antigen receptor-modified t cells by coexpression of a soluble PDL1-ch3 fusion protein[J]. *Cancer Immunol Immun*, 2018, 67(10):1621-1634.
- [30] Masoumi E, Jafarzadeh L, Mirzaei HR, et al. Genetic and pharmacological targeting of a2a receptor improves function of anti-mesothelin car t cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):49.
- [31] Qu Y, Dunn ZS, Chen X, et al. Adenosine deaminase 1 overexpression enhances the antitumor efficacy of chimeric antigen receptor-engineered t cells[J]. *Hum Gene Ther*, 2022,33(5-6):223-236.
- [32] Huang Q, Xi J, Wang L, et al. Mir-153 suppresses ido1 expression and enhances car t cell immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):90.
- [33] Fultang L, Booth S, Yogev O, et al. Metabolic engineering against the arginine microenvironment enhances car-t cell proliferation and therapeutic activity[J]. *Blood*, 2020, 136(10):1155-1160.
- [34] Cui J, Zhang Q, Song Q, et al. Targeting hypoxia downstream signaling protein, caix, for car t-cell therapy against glioblastoma[J]. *Neuro Oncology*, 2019, 21(11):1436-1446.
- [35] Ligtenberg MA, Mougiakakos D, Mukhopadhyay M, et al. Coexpressed catalase protects chimeric antigen receptor-redirceted t cells as well as bystander cells from oxidative stress-induced loss of antitumor activity[J]. *J Immunol*, 2016, 196(2):759-766.

(2021-12-09 收稿)

(编辑: 周晓颖 校对: 张侃)

作者简介

郭菲菲 专业方向为肿瘤免疫治疗。
E-mail: guoff21@mails.jlu.edu.cn

