

# 抗原嵌合受体T细胞(CAR-T)在非小细胞肺癌中的应用

逄熾羽<sup>1</sup>, 兀威<sup>2</sup>, 杨淑梅<sup>3</sup>, 李岚<sup>4</sup>, 田智杰<sup>1</sup>, 康文玥<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院第二附属医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

<sup>3</sup>陕西省人民医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

<sup>4</sup>陕西省人民医院血液内科, 陕西 西安

收稿日期: 2021年9月8日; 录用日期: 2021年9月29日; 发布日期: 2021年10月12日

## 摘要

肺癌是世界上最常见和最致命的癌症之一, 其主要有两种类型, 小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 而非小细胞肺癌约占所有确诊肺癌的85%, 在肺癌死亡人数中具有较大的占比, 近年来, 开发基因工程T细胞在基础和临床癌症研究中取得了重大进展, 作为免疫治疗的新型药物, 抗原嵌合受体T细胞(Chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T)在非小细胞肺癌中显示出巨大的前景。本文就CAR-T细胞疗法在非小细胞肺癌中的应用作一综述。

## 关键词

非小细胞肺癌, CAR-T, 应用

# Application of Chimeric Antigen Receptor-T Cell (CAR-T) in Non-Small Cell Lung Cancer

Yanyu Ti<sup>1</sup>, Wei Wu<sup>2</sup>, Shumei Yang<sup>3</sup>, Lan Li<sup>4</sup>, Zhijie Tian<sup>1</sup>, Wenyue Kang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

<sup>4</sup>Department of Hematology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 8<sup>th</sup>, 2021; accepted: Sep. 29<sup>th</sup>, 2021; published: Oct. 12<sup>th</sup>, 2021

文章引用: 逄熾羽, 兀威, 杨淑梅, 李岚, 田智杰, 康文玥. 抗原嵌合受体 T 细胞(CAR-T)在非小细胞肺癌中的应用[J]. 临床医学进展, 2021, 11(10): 4373-4377. DOI: 10.12677/acm.2021.1110640

## Abstract

Lung cancer is one of the most common and fatal cancers in the world. There are two main types of lung cancer, small-cell carcinoma and non-small-cell lung carcinoma, and non-small-cell lung carcinoma accounts for about 85% of all diagnosed lung cancer and a large proportion of lung cancer deaths. In recent years, the development of genetically engineered T cells has made significant progress in basic and clinical cancer research as a new drug for immunotherapy. The chimeric antigen receptor-T cell (CAR-T cell) has shown great promise in non-small-cell lung carcinoma. This article reviews the application of CAR-T cell therapy in non-small-cell lung carcinoma.

## Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, CAR-T, Application

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,每年导致全球 100 万人死亡[1],非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)作为肺癌中最常见的组织学类型,约占所有确诊肺癌的 85% [2],大多数非小细胞肺癌患者最初被诊断为 III 期或 IV 期疾病,不再适合手术切除。而且,对于晚期 NSCLC 患者,5 年生存率不到 5% [3]。传统 NSCLC 的治疗方法有细胞减灭术、以铂类为基础的化疗、分子靶向治疗和免疫治疗[4],随着肿瘤生物学的研究进步,以及对肺癌发病机制的进一步研究,以免疫微环境干预为核心的免疫治疗已成为肺癌治疗的热点,同时也被写入晚期肺癌治疗领域的临床指南中,成为一线治疗用药[5]。

CAR-T 细胞免疫疗法,是以 T 细胞为来源,进行体外基因修饰后回输治疗的一种过继性细胞疗法,可以抗原特异性的方式及非 HLA 依赖的方式识别肿瘤细胞表面抗原并有效杀伤靶细胞[6]。抗原嵌合受体是一种人工融合蛋白,包含一个细胞外抗原结合结构域、一个细胞外间隔区/铰链区、一个跨膜结构域和一个细胞内信号结构域,特异性单克隆单链抗体(single chain Fv domain, scFv)是抗原结合域的主要成分[7],抗原嵌合受体通过 scFv 识别域将 T 细胞与靶细胞的表面抗原结合并触发下游信号,不受主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制[8],同时可以调整间隔区/铰链区的长度,缩短 CAR-T 细胞与靶向肿瘤细胞之间的距离,以进行信号转导。而跨膜结构域与间隔区/铰链区一起将抗原嵌合受体锚定到细胞膜上,诱发信号结构域中的信号模块,通过级联反应引起抗原结合。

## 2. CAR-T 在 NSCLC 中的应用

CAR-T 作为一种免疫治疗手段,已在血液系统恶性肿瘤的治疗中获得显著疗效,并在实体瘤的治疗中取得了重大的突破。而在实体瘤的研究中,有很大一部分 CAR-T 用于 NSCLC 的研究[9]。目前 NSCLC 最常见的靶向抗原包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间皮素(mesothelin, MSLN)、MUC-1 粘蛋白(mucin 1, MUC-1, CA15-3)、前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、程序性死亡蛋白配体-1 (Programmed cell death protein ligand-1, PD-L1)、受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1)和人表皮生长

因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)以及肺特异性 X 蛋白(lung specific X protein, LunX)。以下将详细阐述各靶向抗原在 NSCLC 中的应用。

## 2.1. EGFR

EGFR 突变阳性的 NSCLC 为肺癌的一个重要亚型,占非鳞状肿瘤的 10%至 15% [10],在 NSCLC 中,超过 60%的 EGFR 突变与肿瘤增殖、新血管形成和转移有关[11]。有研究表明,在肿瘤细胞表面表达的 EGFR 胞外域可产生理想的肿瘤特异性和免疫原性表位;因此,EGFR 可能是过继性细胞免疫治疗的合适靶点[12],而 He 等人[13]的研究证实了 EGFR-CART 细胞具有更多 CD3<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup>的细胞毒性 T 淋巴细胞亚群,并且对 NSCLC 具有特异的细胞毒性,在研究过程中,未发现脱靶效应。但以上研究以小鼠为研究对象,因此,CART 对于人体内的 EGFR 是否存在脱靶效应仍需进一步佐证。

## 2.2. MSLN

MSLN 是一种免疫原性糖蛋白,在卵巢癌、NSCLC 和间皮瘤中含量丰富[14],而在正常组织的间皮细胞中表达较少,因此常被作为免疫治疗靶点。Lin 等人[1]的研究构建了靶向 MSLN 的第二代 CART 细胞,即对共刺激因子 CD28、4-1BB 和 CD3 $\zeta$  的细胞内结构域具有亲和力的 scFv,证实了靶向 MSLN 的 CART 细胞在体内、外对肿瘤细胞均具有杀伤作用,且由健康个体构建的 CART 细胞患者来源的细胞作用更强,表明同种异体 CART 疗法的潜在优势。

## 2.3. MUC-1 及 PSCA

MUC-1 及 PSCA 均可在 NSCLC 中过度表达[15] [16],在 Wei 等人[17]的研究中证实了这一观点,同时证明了靶向 PSCA 的 CART 细胞可以有效地抑制小鼠的 NSCLC 肿瘤生长,并在与靶向 MUC1 的 CART 细胞结合时可协同消除 PSCA 阳性、MUC-1 阳性肿瘤细胞,表明了抗原的组合靶向治疗可以进一步增强 CART 细胞的抗肿瘤作用。

## 2.4. CEA

CEA 作为一种酸性糖蛋白,已被证实在肺癌中表达增加,并且在 NSCLC 发生脑转移时,血清 CEA 水平可显著增加,  $P < 0.001$  [18],研究表明超过 75%的恶性肿瘤患者 CEA 阳性,并且肿瘤分期越高,CEA 表达水平越高[19],目前 CEA 已被用作监测晚期 NSCLC 患者预后的肿瘤标志物,同时作为免疫检查点抑制剂治疗 NSCLC 已被广泛展开,为 CART 细胞治疗 CEA 阳性的肿瘤细胞提供了依据。

## 2.5. PD-L1

因在非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞中高表达而被发现,为免疫疗法的靶点提供了思路。Eloah [20]的研究表明了 PD-L1-CART 细胞在小鼠模型中的疗效,而 Liu [21]进一步证明了 PD-L1-CART 细胞在体外仍然具有显著的抗肿瘤活性,并可使 PD-L1<sup>+</sup>NSCLC 小鼠达到长期缓解,并且发现放疗与 PD-L1-CART 细胞之间具有协同活性,为 CART 细胞靶向治疗 PD-L1 阳性 NSCLC 和潜在的其他类型的实体恶性肿瘤提供了支持。

## 2.6. ROR1

ROR1 在成人的脂肪细胞、胰腺和肺中可表达,但其水平明显低于肿瘤细胞,近年来,ROR1-CART 在肿瘤中的研究取得了巨大的进步。Carolina [22]的研究证实了 ROR1-CART 在灵长类动物肿瘤模型中的安全性,而在最近的一项研究中,ROR1-CART 细胞在肺癌及乳腺癌的 3D 肿瘤模型中显示出了明显的抗

肿瘤作用，为 NSCLC 的 CART 细胞疗法提供了新策略[23]。

## 2.7. HER-2

HER-2 在各种肿瘤的发病机制中起着重要作用，作为 ErbB 激酶家族成员之一，已被证实 ErbB 抑制剂阿法替尼可作为 HER2 阳性的 NSCLC 的有效治疗药物[24]，表明了 HER2 可作为潜在的 NSCLC 免疫治疗靶点，而现有的研究已经证实抗 HER2 的 CART 细胞在 HER2 阳性的肿瘤细胞中具有治疗作用[25]，而目前，国内一针对抗 HER2 阳性的 CART 细胞治疗 NSCLC 研究(NCT02713984)因安全性考虑而被撤回，因此，目前仍没有对抗 HER2-CART 细胞在 NSCLC 中的研究结果报告。

## 2.8. LunX

LunX 作为一种检测 NSCLC 转移的分子标志物，已被广泛研究，通过诱导 LunX 表达下调和阻断 LunX 下游通路可以抑制 LunX 阳性肿瘤细胞的生长、转移和侵袭[26]，而在 Hu 等人[27]的研究中，进一步证明了 LunX-CART 细胞在体内、外均可有效地根除表达 LunX 阳性的 NSCLC 细胞。这一项实验成果为 NSCLC 的免疫治疗带来了新的希望。

## 3. 总结

CART 细胞免疫疗法在 NSCLC 中的开发应用，开启了肿瘤患者免疫治疗的新时代，对于其分子靶点的研究目前已成为免疫治疗的新趋势，但肺癌作为一种实体瘤，在自身物理、及免疫屏障保护作用下，使得肿瘤细胞更易发生免疫逃逸，与此同时，CART 输注后的细胞因子释放综合征及中枢神经系统毒性仍为目前临床上有待解决的难题，但 CART 作为一种非依赖 MHC 分子的新型免疫治疗手段，为利用肿瘤靶点治疗提供了一种新手段，因此，进一步深入研究 CAR 结构和功能，不断改善各靶点 CART 细胞的设计，根据不同的免疫治疗策略，为 NSCLC 患者免疫治疗提供更多的选择和方案将作为我们临床新的研究方向。

## 基金项目

项目名称 OPN/FOXMI 信号通路在慢性阻塞性肺疾病气道重塑中的机制研究及临床价值，编号 S2020-YF-ZDCXL-ZDLSF-0048。

## 参考文献

- [1] Ye, L., Lou, Y., Lu, L. and Fan, X. (2019) Mesothelin-Targeted Second Generation CAR-T Cells Inhibit Growth of Mesothelin-Expressing Tumors *in Vivo*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 739-747. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7015>
- [2] Sullivan, R., Alatisse, O.I. anderson, B.O., *et al.* (2015) Global Cancer Surgery: Delivering Safe, Affordable, and Timely Cancer Surgery. *The Lancet Oncology*, **16**, 1193-224. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00223-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00223-5)
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2016) Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- [4] Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., *et al.* (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2078-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
- [5] 罗添乐, 罗斌, 姚嘉良, 田建辉. 肺癌免疫治疗的临床研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(1): 74-79.
- [6] Gross, G., Waks, T. and Eshhar, Z. (1989) Expression of Immunoglobulin-T-Cell Receptor Chimeric Molecules as Functional Receptors with Antibody-Type Specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **86**, 10024-10028. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.24.10024>
- [7] 刘睿, 李亚荣. CAR-T 在晚期肺癌治疗中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1907-1911.

- [8] Liu, Y. and He, Y. (2021) A Narrative Review of Chimeric Antigen Receptor-T (CAR-T) Cell Therapy for Lung Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 808. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5419>
- [9] Kiesgen, S., Chicaybam, L., Chintala, N.K. and Adusumilli, P.S. (2018) Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Thoracic Malignancies. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.001>
- [10] Greenhalgh, J., Dwan, K., Boland, A., et al. (2016) First-Line Treatment of Advanced Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 5, CD010383. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010383.pub2>
- [11] Qu, J., Mei, Q., Chen, L. and Zhou, J. (2021) Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Cell Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Current Status and Future Perspectives. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 619-631. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02735-0>
- [12] Wang, J., Chen, J., Guo, Y., Wang, B. and Chu, H. (2017) Strategies Targeting Angiogenesis in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncotarget*, **8**, 53854-53872. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17957>
- [13] Li, H., Huang, Y., Jiang, D.Q., et al. (2018) Antitumor Activity of EGFR-Specific CAR T Cells against Non-Small-Cell Lung Cancer Cells *in Vitro* and in Mice. *Cell Death & Disease*, **9**, 177. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0238-6>
- [14] Pastan, I. and Hassan, R. (2014) Discovery of Mesothelin and Exploiting It as a Target for Immunotherapy. *Cancer Research*, **74**, 2907-2912. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0337>
- [15] Kawaguchi, T., Sho, M., Tojo, T., et al. (2010) Clinical Significance of Prostate Stem Cell Antigen Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **40**, 319-326. <https://doi.org/10.1093/jco/hyp181>
- [16] Situ, D., Wang, J., Ma, Y., et al. (2011) Expression and Prognostic Relevance of MUC1 in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer. *Medical Oncology*, **28**, S596-S604. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9752-4>
- [17] Wei, X., Lai, Y., Li, J., et al. (2017) PSCA and MUC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer as Targets of Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Oncoimmunology*, **6**, e1284722. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1284722>
- [18] 覃远静, 王雪梅, 童燕娜, 等. 肿瘤血清标志物水平升高与非小细胞肺癌患者发生脑转移的关系[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(2): 194-196.
- [19] 翟素平, 黄秀红, 马昕炜. 血清 CEA、CA125 水平在靶向药物治疗非小细胞肺癌的疗效预测中的价值[J]. 实验与检验医学, 2021(39): 697-699+709.
- [20] Suarez, E.R., Chang de, K., Sun, J., et al. (2016) Chimeric Antigen Receptor T Cells Secreting Anti-PD-L1 Antibodies More Effectively Regress Renal Cell Carcinoma in a Humanized Mouse Model. *Oncotarget*, **7**, 34341-34355. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9114>
- [21] Liu, M., Wang, X., Li, W., et al. (2020) Targeting PD-L1 in Non-Small Cell Lung Cancer Using CAR T Cells. *Oncogenesis*, **9**, 72. <https://doi.org/10.1038/s41389-020-00257-z>
- [22] Berger, C., Sommermeyer, D., Hudecek, M., et al. (2015) Safety of Targeting ROR1 in Primates with Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells. *Cancer Immunology Research*, **3**, 206-216. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0163>
- [23] Wallstabe, L., Göttlich, C., Nelke, L.C., et al. (2019) ROR1-CAR T Cells Are Effective against Lung and Breast Cancer in Advanced Microphysiologic 3D Tumor Models. *JCI Insight*, **4**, e126345. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126345>
- [24] Hirsh, V. (2015) Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib. *BioDrugs*, **29**, 167-183. <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0130-9>
- [25] Zhao, Y., Wang, Q.J., Yang, S., et al. (2009) A Herceptin-Based Chimeric Antigen Receptor with Modified Signaling Domains Leads to Enhanced Survival of Transduced T Lymphocytes and Antitumor Activity. *The Journal of Immunology*, **183**, 5563-5574. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900447>
- [26] Zheng, X., Cheng, M., Fu, B., et al. (2015) Targeting LUNX Inhibits Non-Small Cell Lung Cancer Growth and Metastasis. *Cancer Research*, **75**, 1080-1090. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1831>
- [27] Hu, Z., Zheng, X., Jiao, D., et al. (2020) LunX-CAR T Cells as a Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Therapy—Oncolytics*, **17**, 361-370. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2020.04.008>