



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.09

文章编号: 2095-1264(2024)06-0707-09

靶向 Trop2 CAR-T 治疗肺腺癌的研究进展*

蔡新培^{1,2}, 高锦莉^{1,2}, 徐芹芹^{2*}

(¹青海大学, 青海 西宁, 810000; ²青海省人民医院, 青海 西宁, 810000)

摘要: 探讨滋养层细胞表面抗原 2(Trop2)的嵌合抗原受体 T 细胞疗法(CAR-T)在肺腺癌(LUAD)治疗中的研究进展。Trop2 是一种在多种肿瘤中过表达的蛋白,尤其是在 LUAD 中,与疾病恶化和高复发率相关。针对靶向 Trop2 的 CAR-T 是通过基因工程改造 T 细胞,在 LUAD 治疗中展现出显著的治疗潜力。本文主要讨论如何提高靶向 Trop2 CAR-T 疗法的特异性和安全性,以及与其他药物如抗体药物偶联物(ADC)的联合应用,使其能够应用于更多肿瘤的治疗。

关键词: 肺腺癌; Trop2; ADC; CAR-T

中图分类号: R734.2; R979.1 **文献标识码:** A

Research progress of Trop2-targeted CAR-T in the treatment of lung adenocarcinoma*

CAI Xinpei^{1,2}, GAO Jinli^{1,2}, XU Qinqin^{2*}

(¹Qinghai University, Xining, 810000, Qinghai, China; ²Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, 810000, Qinghai, China)

Abstract: This review discusses the progress of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy targeting Trop2 in the treatment of lung adenocarcinoma (LUAD). Trop2 is a protein overexpressed in various tumors, especially in LUAD. It is associated with the disease progression and high recurrence rates. The CAR-T therapy, which involves genetically engineered T cells targeting Trop2, shows significant therapeutic potential in the treatment of LUAD. This article mainly discusses how to improve the specificity and safety of Trop2-targeted CAR-T therapy, and how to combine it with other drugs such as antibody drug conjugate (ADC), to make it applied to the treatment of more tumors.

Keywords: Trop2; Adenocarcinoma of the lung; ADC; CAR-T

0 前言

肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)是肺癌中最常见的亚型。2020 年全球癌症统计数据显示,LUAD 在肺癌中的比例逐年上升,成为主要的公共健康挑战之一^[1]。滋养层细胞表面抗原 2(trophoblast cell surface antigen 2, Trop2)是一种细胞表面糖蛋白,在多种肿瘤中(包括 LUAD)过表达,并与肿瘤的侵袭性和不良预后紧密相关。近年来,靶向

Trop2 的嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法作为一种新兴免疫治疗策略,在多种实体肿瘤中显示出巨大潜力,特别是在 LUAD 的治疗中。靶向 Trop2 的 CAR-T 疗法通过精准识别并杀死 Trop2 高表达的肿瘤细胞,成为肿瘤领域的研究热点。然而,尽管 Trop2 靶向 CAR-T 疗法在临床前研究中取得了一定成效,但其在 LUAD 中的应用仍面临挑战,包括治疗引起的细胞毒性、疗效的持久性及安全性等^[2]。本文综述了近

*基金项目:青海省科学技术厅面上基金资助项目(2021-38)。

作者简介:蔡新培,男,硕士研究生,医师,研究方向为肺癌发生发展及治疗耐药相关机制。

*通信作者:徐芹芹,女,博士研究生导师,副主任医师,研究方向为肺癌临床治疗。

年来 Trop2 靶向 CAR-T 细胞疗法在 LUAD 治疗中的研究进展,探讨其潜在机制、临床应用挑战及未来发展方向。

1 Trop2 在 LUAD 中的特点

研究发现,Trop2 在多种肿瘤中(包括 LUAD)过表达^[3]。Trop2 在 LUAD 中的高表达与疾病的恶性进展、不良预后及较高的复发率有关。Kobayashi 等^[4]报道,在 130 例肿瘤直径<2 cm 的 LUAD 患者中,Trop2 过表达与较高的死亡率相关($P=0.056$)。Li 等^[5]研究显示,在 68 例 LUAD 患者中,Trop2 高表达与不良预后相关($P=0.046$),且 Trop2 过表达增强了 LUAD 细胞系 A549 的增殖、迁移和侵袭能力。Pak 等^[6]则报道,Trop2 过表达可显著延长 100 例 LUAD 患者的总生存期(overall survive, OS)($P=0.02$),64 例肺鳞癌患者的 OS 也有延长趋势($P=0.49$)。因此,Trop2 被视为 LUAD 的潜在治疗靶点和诊断标志物^[7],其特异性表达模式为靶向治疗提供了新的思路 and 方向^[8]。

1.1 Trop2 基因与蛋白结构

Trop2 位于人类第 1 号染色体上,长度约 30 kb,含有 9 个外显子。其编码的 Trop2 蛋白是一种细胞表面糖蛋白,也是细胞内钙信号跨膜转导蛋白^[9],由 323 个氨基酸残基构成,相对分子质量约为 36 kDa。Trop2 蛋白主要包括 1 个大型胞外结构域、1 个跨膜结构域和 1 个较短的胞内结构域。胞外结构域含有丰富的糖基化位点,这些位点在 Trop2 的功能中起到关键作用,尤其与细胞间的黏附和信号转导相关^[10]。跨膜结构域使 Trop2 固定在细胞膜上,进行细胞间信号传递。尽管胞内结构域相对较短,但在信号转导过程中亦至关重要。此外,Trop2 蛋白在结构上与上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)相似,二者在功能上也有一定重叠^[6],这可能解释了 Trop2 和 EpCAM 在多种上皮细胞肿瘤中均过表达的现象^[11]。

1.2 LUAD 中 Trop2 的表达与功能

LUAD 是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的主要亚型,发病率逐年上升。研究发现,Trop2 在多数 LUAD 患者肿瘤组织中显著过表达^[12]。与正常肺组织相比,Trop2 的表达量增加数倍,这一发现使 Trop2 成为 LUAD 研究的焦点^[13]。在功能方面,Trop2 在 LUAD 中主要涉及细胞增殖、侵袭、迁移及抗凋亡^[14]。多项研究显示,Trop2 过表

达可促使 LUAD 细胞快速生长并增强其侵袭能力,使肿瘤更易扩散^[13]。此外,Trop2 还可通过抑制细胞凋亡途径,帮助 LUAD 细胞逃避免疫清除^[15]。Trop2 与细胞内多种信号通路相关,如可激活 ERK 和 AKT 信号通路,促进细胞生长和抗凋亡^[14],为针对 Trop2 的治疗提供了新的靶点,抑制这些信号通路可达到抑制 LUAD 进展^[13]。同时,Trop2 还与细胞间黏附有关,可调控细胞间的相互作用,在 LUAD 转移中起关键作用^[12]。因此,阻断 Trop2 或其下游信号,可能为 LUAD 的治疗提供新策略^[14-15]。

1.3 Trop2 与 LUAD 临床特征的关系

LUAD 的临床特征与预后受多种因素影响。研究表明,Trop2 表达水平与 LUAD 的临床特征及预后关系密切^[16]。首先,Trop2 高表达与 LUAD 临床分期有关。统计分析显示,与 LUAD 早期患者相比,晚期患者肿瘤组织中 Trop2 表达水平显著升高,意味着 Trop2 可能与 LUAD 的恶性程度呈正相关,可作为判断肿瘤发展阶段的重要指标^[17]。其次,Trop2 还与其他临床指标如淋巴结转移、肿瘤大小和病理分级等有关。Trop2 高表达的 LUAD 患者更易出现淋巴结转移,并与肿瘤负荷相关。Trop2 的表达也与某些分子标志物的表达有关,如其在部分伴 EGFR 突变的 LUAD 患者中显著上调,与 ALK、ROS1 等基因突变的关系则尚不明确^[18]。此外,Trop2 的表达与 LUAD 患者的生存时间有关。在相似治疗条件下,Trop2 高表达患者的 OS 较短,且无进展生存期(progression-free survival, PFS)也相对较短。这可能是由于 Trop2 高表达促进了肿瘤细胞的侵袭和迁移,使患者更易复发或转移。

2 CAR-T 疗法

CAR-T 是一种创新的癌症治疗手段。该方法首先从患者体内提取 T 细胞,对其进行基因工程改造后,再回输至患者体内^[19]。这些改造后的 T 细胞可以识别并攻击肿瘤细胞,达到治疗目的,为难以治疗的癌症提供了新的希望(图 1)^[20]。

2.1 CAR-T 疗法的工作原理

CAR-T 疗法结合了免疫学和基因工程技术,是前沿的癌症治疗手段^[21]。T 细胞是免疫系统中的关键细胞,负责识别和攻击体内异物,如病毒或肿瘤细胞。但在许多癌症中,T 细胞因多种机制无法有效识别或攻击癌细胞^[22]。为增强 T 细胞的攻击能力,可通过基因工程设计与肿瘤细胞表面特定抗原

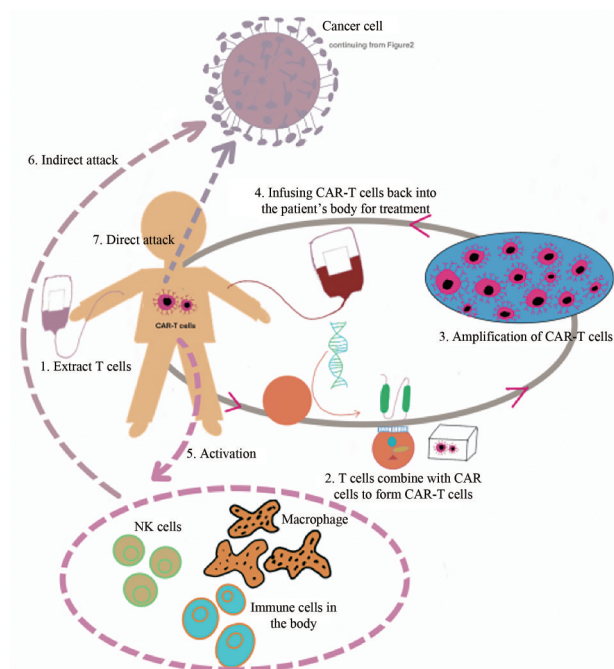


图 1 CAR-T 疗法治疗 LUAD 的机制

Fig. 1 Mechanism diagram of CAR-T therapy for LUAD

结合的 T 细胞。改造后的 T 细胞能够特异性识别并攻击携带相应抗原的肿瘤细胞。将这些 T 细胞扩增后回输至患者体内, CAR-T 细胞利用其表面的 CAR 结构特异性识别肿瘤细胞上的抗原, 使自身激活并增殖, 与抗原结合, 启动细胞毁灭程序, 发挥杀伤作用^[23]; 同时, 还可激活其他免疫细胞(如巨噬细胞等)共同攻击肿瘤细胞^[24]。值得注意的是, 接受 CAR-T 疗法的患者体内部分改造的 T 细胞可能长期存活, 持续监视和攻击肿瘤细胞, 为患者提供持续的抗肿瘤免疫保护。

2.2 CAR-T 疗法在肿瘤治疗中的应用

CAR-T 疗法在多种肿瘤中展现出显著疗效^[21]。从早期的血液肿瘤到实体肿瘤, 其临床应用正在扩展。CAR-T 疗法在血液肿瘤治疗中取得了巨大成功。对于某些难以治疗的白血病和淋巴瘤, 传统疗法(如化疗或放疗)的效果有限, 而 CAR-T 疗法获得了高达 90% 的完全缓解率^[25]。如针对 CD19 抗原的 CAR-T 疗法已成为某些复发或难治性急性 B 细胞性白血病的一线治疗方案。与血液系统恶性肿瘤相比, 实体肿瘤的微环境更为复杂, 肿瘤细胞与正常细胞的界限难以明确区分, 且肿瘤细胞可能分泌免疫抑制因子, 阻碍 CAR-T 细胞发挥作用^[26]。尽管如此, CAR-T 疗法在胰腺癌、肺癌等实体肿瘤的临床试验中仍展现出一定的治疗效果^[27]。此外, 研究

者也在尝试将 CAR-T 疗法与其他免疫治疗相结合, 以增强疗效。如 CAR-T 联合免疫检查点抑制剂已在某些实体肿瘤中展现出超越单一治疗的效果^[28]。

3 Trop2 抗体治疗

在正常生理状态下, Trop2 主要在上皮细胞中表达, 并在胚胎发育中发挥关键作用。在皮肤、角膜、唾液腺、呼吸道、肺等正常组织中, 均可检测到 Trop2 的表达, 但其表达水平相对较低^[29]。Trop2 是重要的肿瘤促进因子, 在多种恶性肿瘤中呈现高表达状态, 如乳腺癌、尿路上皮癌、宫颈癌和 NSCLC 等, 与肿瘤进展、转移及较差的预后相关。作为 CAR-T 疗法的靶标, Trop2 可被特异性识别和结合, 激活 CAR-T 细胞, 释放细胞因子, 并对 Trop2 过表达的肿瘤细胞产生细胞毒性^[30], 为 LUAD 等实体肿瘤的治疗提供了新策略(图 2)。

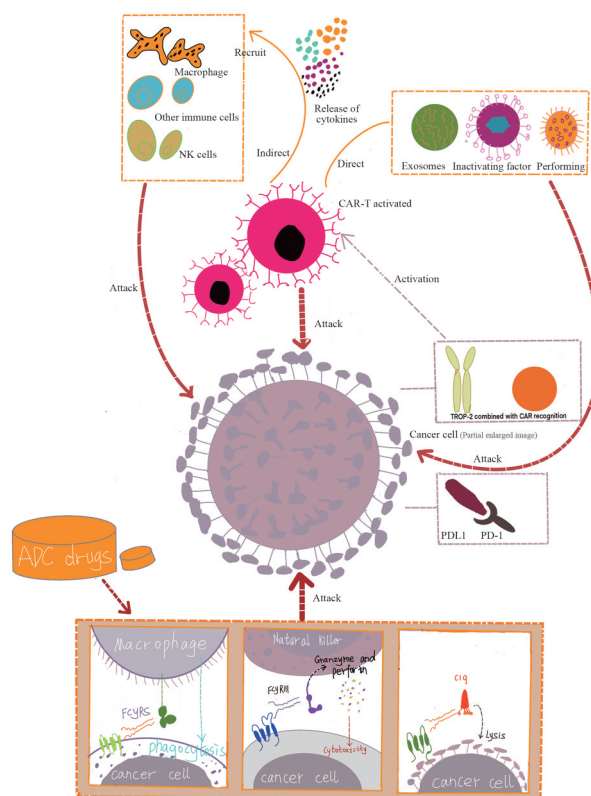


图 2 CAR-T 疗法通过靶向 Trop2 治疗 LUAD 的机制

Fig. 2 Mechanism diagram of Trop2-targeted CAR-T therapy for LUAD

3.1 Trop2 靶向 CAR-T 细胞的制备方法

CAR-T 疗法的成功很大程度上取决于其对肿瘤细胞的特异性。制备 Trop2 靶向的 CAR-T 细胞需要遵循一系列关键步骤, 以确保细胞的特异性和活

性。首先,选择一个能特异性结合 Trop2 的抗体片段,如单链变量片段^[31]。该抗体片段的选择基于其与 Trop2 结合的亲和力和特异性。然后,将抗体片段与信号转导结构(如 CD3 ζ 和共刺激结构 CD28 或 4-1BB)连接,以构建完整的 CAR 结构^[32]。这些信号传导结构对 CAR-T 细胞的活化和持续性至关重要。接着,使用逆转录病毒或其他转染方法将 CAR 基因导入 T 细胞,并在含有细胞因子的培养液中培育,如白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)。随后,进行体外功能验证^[33],通常包括与 Trop2 过度表达的肿瘤细胞系共培养,以检测 CAR-T 细胞的细胞毒性。最后,收集、浓缩和洗涤 Trop2-CAR-T 细胞,准备用于临床输注。在此过程中,需确保细胞的纯度和活性,以及无微生物污染^[34]。

3.2 Trop2 靶向 CAR-T 细胞在 LUAD 治疗中的作用

Trop2 靶向 CAR-T 细胞设计用于特异性攻击表达 Trop2 的肿瘤细胞,LUAD 细胞是主要目标^[35]。在该治疗过程中,CAR-T 细胞与 LUAD 细胞间的相互作用是决定疗效的关键因素。当 Trop2 靶向的 CAR-T 细胞输注后,会在体内迅速识别并结合表达 Trop2 的细胞。CAR 结构识别并与 LUAD 细胞上的 Trop2 抗原结合,从而激活 T 细胞^[36]。激活后的 CAR-T 细胞会释放炎症因子和细胞毒性分子,如外泌体、灭活酶和孔素等,直接杀伤细胞。除直接杀伤外,Trop2-CAR-T 细胞还能刺激免疫系统其他部分参与攻击^[37]。如 CAR-T 细胞释放的细胞因子可招募自然杀伤细胞、巨噬细胞和其他免疫细胞等,增强对肿瘤的免疫反应^[38]。LUAD 细胞还可通过下调 Trop2 表达或释放免疫抑制分子(如 PD-L1)来躲避免疫应答^[39]。因此,与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用可进一步增强 Trop2-CAR-T 细胞的疗效^[40]。

3.3 Trop2-ADC 在 LUAD 中的作用

抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)是一类生物制剂,由有生物活性的细胞毒药物与连接的抗体组成,通过与特定的细胞表面抗原结合,将细胞毒药物特异性地递送至肿瘤细胞,从而减少脱靶毒性^[41-42]。CAR-T 细胞与 ADC 联合应用可克服两种疗法单独使用的局限性。一方面,CAR-T 细胞可增强肿瘤细胞上的抗原表达,提高 ADC 的结合和内化能力^[43],从而增强其细胞毒作用,提高整体抗肿瘤效果^[44]。另一方面,ADC 释放的细胞毒性载荷可创造促炎性肿瘤微环境,促进

CAR-T 细胞活化和增殖,增强其对肿瘤细胞的免疫反应^[45]。此外,ADC 通过靶向多种抗原,可解决抗原丢失或下调的问题,从而保持持续的抗肿瘤活性^[46]。然而,进一步研究仍需通过优化治疗方案,确定最有效的抗原靶点,并了解潜在毒性,为 LUAD 的临床治疗提供更有效和更有针对性的策略。

3.4 ADC 和 CAR-T 在 LUAD 治疗中的相互作用

在 LUAD 的治疗中,靶向治疗和细胞免疫治疗已成为有效的治疗手段。ADC 和 CAR-T 分别代表这两个领域的前沿技术。ADC 结合抗体与细胞毒药物,能够选择性地药物递送至肿瘤细胞,减少对正常组织的损害^[47]。ADC 不仅直接诱导肿瘤细胞凋亡,还能通过释放抗原启动免疫应答。CAR-T 疗法则通过基因工程改造患者自身 T 细胞,使其能够识别并攻击表达特定抗原的肿瘤细胞^[48]。ADC 和 CAR-T 在 LUAD 治疗中的相互作用主要表现在以下几个方面:首先,在多模态治疗策略中,ADC 和 CAR-T 可以联合应用,互为补充^[49]。两者作用机制不同,可克服单一治疗方法的局限性(如免疫逃逸或药物耐受性)。其次,ADC 可通过增强抗原呈递和 T 细胞激活,为 CAR-T 创造更有利的肿瘤微环境^[50]。同时,CAR-T 细胞在清除肿瘤细胞时释放新的肿瘤抗原,与 ADC 协同作用,提高治疗效果。尽管二者在实验和早期临床试验中显示出潜在的互补优势,但如何优化联合应用策略(如剂量调整、治疗时序及管理可能出现的不良反应等)仍需进一步研究。

3.5 Trop2 靶向 CAR-T 疗法的临床研究

Trop2 靶向 CAR-T 疗法作为新兴的治疗手段,引起了科研人员和临床医生的关注^[51],并已开展多项临床研究评估其疗效和安全性。初步的 I 期和 II 期临床试验结果显示,Trop2 靶向 CAR-T 疗法对多数 LUAD 患者表现出明显的抗肿瘤活性。在部分临床试验中,患者的肿瘤体积显著缩小,甚至达到完全缓解,OS 和 PFS 均有所延长。然而,与其他免疫治疗方法类似,Trop2 靶向 CAR-T 疗法可能导致一些不良反应。最常见的是细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),表现为发热、低血压、呼吸困难等^[52]。大多数 CRS 病例可通过药物治疗得到控制,但也有少数病例较严重,需要入住重症监护室^[53]。除 CRS 外,Trop2 靶向 CAR-T 治疗还可能引发神经系统不良反应(如头痛、震颤、精神症状等)^[54],其发生率和严重程度与给药剂量、患者基

线健康状况及其他治疗相关因素有关^[55]。尽管存在不良反应,但多数患者仍能够从Trop2靶向CAR-T治疗中受益^[56]。目前,研究者正尝试通过调整患者入选标准、优化治疗方案及联合治疗进一步提高该疗法的疗效及安全性。

4 Trop2-CAR-T 治疗

近年来,Trop2 和 CAR-T 疗法在肿瘤治疗中的应用逐渐增多,技术创新与研发方向备受重视^[57]。提高 Trop2 靶向 CAR-T 细胞的选择性与特异性是目前主要的研究方向^[58]。为了减少对正常细胞的损伤,研究人员尝试通过基因工程技术细致分析 Trop2 的结构与功能,进一步优化 CAR-T 细胞的设

计。此外,对于Trop2靶向CAR-T疗法的安全性评估也是研究重点。目前,已有部分临床研究显示该疗法可能引起不良反应(如细胞因子风暴等)。为了避免这些不良事件,研究者正致力于设计新型CAR-T细胞(如引入“安全开关”技术),以确保发生不良反应时能及时抑制CAR-T细胞的活性^[59]。随着技术的进步,Trop2 靶向 CAR-T 细胞的制备也成为研发重点之一。为了使更多患者受益,降低制备成本,提高生产效率,以及研究更为经济、实用的保存和运输方法,都是当前的研发焦点。为了进一步提高Trop2靶向CAR-T疗法的疗效,研究人员也在探索与其他治疗方法的联合应用(如化疗、放疗或其他生物治疗),以实现最佳治疗效果(表1-表2)。

表1 针对Trop-2 ADC的研究阶段汇总(检索自 www.clinicaltrials.gov,检索截止日期为2024年08月15日)
 Tab. 1 Summary of study phases of Trop-2 ADC drugs (retrieved from www.clinicaltrials.gov until August 15, 2024)

肿瘤类型	研究阶段	研究结果
晚期TNBC	ASCENT III期二线及以上	显著改善PFS及OS,获批晚期TNBC适应证
	ASCENT-03 III期一线	进行中
	Saci-IO II期戈沙妥珠单抗+帕博利珠单抗一线	进行中
	ASCENT-04 III期戈沙妥珠单抗+帕博利珠单抗一线	进行中
	NCT04039230 I/II期戈沙妥珠单抗+Talazoparib	进行中
	Morpheus-panBC I/II期多种组合	进行中
	NCT05347134 III期	进行中
	TROPION-Breast01 III期一线	进行中
TNBC	BEGONIA I b/II期Dato-DXd+度伐利尤单抗一线	显示初步疗效
	TROPION-Lung Breat02	进行中
早期乳腺癌	ASCENT-05/OptimICE-RD(AFT-65) III期戈沙妥珠单抗+帕博利珠单抗辅助治疗TNBC	进行中
	SASCIA III期HER2-早期乳腺癌辅助治疗	进行中
	NeoSTAR II期TNBC新辅助治疗	进行中
	TROPION-Breast03 III期早期TNBC辅助治疗	进行中
晚期HR+/HER2-乳腺癌	TROPION-Breast01 III期二线及以上	进行中
	TROPiCS-02 III期二线以上	显著改善PFS及OS,获批HR+/HER2-乳腺癌适应证
HR+/HER2低表达或阴性乳腺癌二线等	TROPION-Lung Breat01	进行中
尿路上皮癌	TROPHY-U-01 II期	队列1初步结果公布,获FDA加速批准
	TROPiCS-04 III期	进行中
去势抵抗性前列腺癌	NCT03725761 II期	进行中
子宫内膜癌	NCT04251416 II期	进行中
胶质瘤	NCT04559230 II期	进行中
晚期NSCLC	TROPION-Lung01 III期二线及以上	改善PFS,OS进行中
	TROPION-Lung07 III期一线Dato-DXd+帕博利珠单抗	进行中
	TROPION-Lung08 III期一线Dato-DXd+帕博利珠单抗+铂类	进行中

续表 1

肿瘤类型	研究阶段	研究结果
	TROPION-Lung04 I b 期 Dato-DXd+度伐利尤单抗±卡铂一线或以上	显示出初步疗效及可耐受安全性
	TROPION-Lung05 II 期	进行中
	TROPION-Lung02	进行中
	EVOKE-03 III 期一线	进行中
	EVOKE-02 II 期一线	进行中,多队列显示初步疗效
	EVOKE-01 III 期二线	进行中
多瘤种	TROPION-PanTumor01 I / II 期	TNBC 及 HR+/HER2-乳腺癌队列显示初步疗效
	TROPION-PanTumor02 I / II 期	进行中
	IMMU-132-01 I / II 期	多队列显示出疗效
实体瘤	NCT04892342 II 期	进行中
	NCT05174637 I 期	进行中
	NCT04601285 I 期	终止

表 2 针对 CAR-T 联合药物治疗的研究阶段汇总^[60]

Tab. 2 Summary of the study phases of drugs combined with CAR-T therapy^[60]

药物	瘤种	研究阶段	研究结果
利妥昔单抗+奥妥珠单抗	大 B 细胞淋巴瘤	ZULA-14 试验(NCT04002401)	完全缓解率 65%,总响应率 88%
BNT211-01 trial	实体瘤	NCT04503278 研究	客观反应率 33%,疾病控制率 67%
Anakinra	CRS 和 ICANS	2 期试验 NCT04148430	ICANS 发生率显著降低,疾病反应率提高
Lenzilumab	CRS 和 ICANS	1/2 期试验 NCT04314843	减轻 CRS 和 ICANS
Itacitinib	前淋巴瘤	NCT05757219	进行中
CD19/20 CAR-T 细胞输注	R/R B-NHL	I / II 期研究	进行中
伊基奥仑赛注射液	多发性骨髓瘤	2023 年 6 月获批	CR 74.3%
纳基奥仑赛注射液	急性 B 细胞白血病	2023 年 11 月获批	CR 66.7%
泽沃基奥仑赛注射液	多发性骨髓瘤	2024 年 3 月获批	CR 78.6%
GCC19CART	转移性结直肠癌	I 期	低剂量 ORR 15.4%,中剂量 ORR 50%
IL-12	卵巢癌	NCT02498912、NCT06343376	增强 CAR-T 细胞活性
IL-18	血液恶性肿瘤	NCT04684563	研究中
VCN-01	胰腺癌、卵巢癌	NCT05057715	研究中
Lenalidomide	多发性骨髓瘤	NCT0NCT037402566045806	研究中
CADVEC	HER2+实体瘤		研究中

注:ICANS 表示免疫效应细胞相关神经毒性综合征;R/R B-NHL 表示复发/难治性 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤。

Note: ICANS means immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; R/R B-NHL means recurrent/refractory B cell non-Hodgkin lymphoma.

5 展望

Trop2 靶向 CAR-T 疗法在 LUAD 中的成功应用为其在其他肿瘤类型中的应用奠定了基础^[61]。研究发现,Trop2 在乳腺癌、胃癌、甲状腺癌等实体肿瘤中表达相对较高,为 Trop2 靶向 CAR-T 疗法提供了广泛的临床应用前景^[62]。全球首个上市的 Trop2 ADC—戈沙妥珠单抗,已在包括我国在内的多个国家获批,开启了三阴性乳腺癌(triple negative breast

cancer, TNBC)的 ADC 治疗时代。除了实体肿瘤外,Trop2 在一些血液肿瘤中也呈高表达,如白血病、结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T cell lymphoma, ENK/TL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)。这为 Trop2 靶向 CAR-T 疗法在血液疾病领域的应用提供了新机会^[63]。由于 Trop2 在某些免疫性疾病中表达异常,Trop2 靶向 CAR-T 疗法的临床应用拓展不仅限于肿瘤治疗,在免疫调节中亦有潜在的应用价值。如 Trop2 在某些

自身免疫性疾病患者受损组织中表达上调, Trop2 靶向 CAR-T 疗法可能成为这类疾病的新治疗策略。预计未来该疗法不仅能为更多肿瘤患者带来益处, 还可能为其他疾病提供新的治疗方案。

参考文献

- [1] CHEN J B, YANG H C, TEO A S M, et al. Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 177–186. DOI: 10.1038/s41588-019-0569-6.
- [2] NELSON B E, MERIC-BERNSTAM F. Leveraging TROP2 antibody–drug conjugates in solid tumors [J]. *Annu Rev Med*, 2024, 75: 31–48. DOI: 10.1146/annurev-med-071322-065903.
- [3] SCAFOGLIO C R, VILLEGAS B, ABDELHADY G, et al. Sodium–glucose transporter 2 is a diagnostic and therapeutic target for early–stage lung adenocarcinoma [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467): eaat5933. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat5933.
- [4] KOBAYASHI H, MINAMI Y, ANAMI Y, et al. Expression of the GA733 gene family and its relationship to prognosis in pulmonary adenocarcinoma [J]. *Virchows Arch*, 2010, 457(1): 69–76. DOI: 10.1007/s00428-010-0930-8.
- [5] LI Z H, JIANG X S, ZHANG W. TROP2 overexpression promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(1): 197–204. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.032.
- [6] PAK M G, SHIN D H, LEE C H, et al. Significance of EpCAM and TROP2 expression in non–small cell lung cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 53. DOI: 10.1186/1477-7819-10-53.
- [7] MOHAMED F E Z A, ABDELAZIZ A O, KASEM A H, et al. Thyroid hormone receptor $\alpha 1$ acts as a new squamous cell lung cancer diagnostic marker and poor prognosis predictor [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7944. DOI: 10.1038/s41598-021-86754-6.
- [8] QIN Z Q, ZHANG H, YAN P Y, et al. Aumolertinib in NSCLC with leptomeningeal involvement, harbouring concurrent *EGFR* exon 19 deletion and *TP53* comutation: a case report [J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(7): 4016–4026. DOI: 10.21037/jtd-23-841.
- [9] GOLDSTEIN A S, LAWSON D A, CHENG D H, et al. Trop2 identifies a subpopulation of murine and human prostate basal cells with stem cell characteristics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(52): 20882–20887. DOI: 10.1073/pnas.0811411106.
- [10] SHIMADA A, KANO J, ISHIYAMA T, et al. Establishment of an immortalized cell line from a precancerous lesion of lung adenocarcinoma, and genes highly expressed in the early stages of lung adenocarcinoma development [J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(10): 668–675. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2005.00100.x.
- [11] JU X M, JIAO X M, ERTEL A, et al. V–src oncogene induces Trop2 proteolytic activation via cyclin D1 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(22): 6723–6734. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3327.
- [12] ZHANG H, PAN Y Z, CHEUNG M, et al. LAMB3 mediates apoptotic, proliferative, invasive, and metastatic behaviors in pancreatic cancer by regulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 230. DOI: 10.1038/s41419-019-1320-z.
- [13] LI Q, RAN P Z, ZHANG X Y, et al. Downregulation of N–acetylglucosaminyltransferase GCNT3 by miR-302b-3p decreases non–small cell lung cancer (NSCLC) cell proliferation, migration and invasion [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(3): 987–1004. DOI: 10.1159/000494482.
- [14] YUE S J, ZHANG P X, ZHU Y, et al. A ferulic acid derivative FXS-3 inhibits proliferation and metastasis of human lung cancer A549 cells via positive JNK signaling pathway and negative ERK/p38, AKT/mTOR and MEK/ERK signaling pathways [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2165. DOI: 10.3390/molecules24112165.
- [15] ZHOU F Z, NIE L, FENG D L, et al. Retracted]MicroRNA-379 acts as a tumor suppressor in non–small cell lung cancer by targeting the IGF-1R–mediated AKT and ERK pathways [J]. *Oncol Rep*, 2022, 48(1): 128. DOI: 10.3892/or.2022.8339.
- [16] YU S, TANG L X, ZHANG Q Q, et al. A cuproptosis–related lncRNA signature for predicting prognosis and immunotherapy response of lung adenocarcinoma [J]. *Hereditas*, 2023, 160(1): 31. DOI: 10.1186/s41065-023-00293-w.
- [17] HE M, HAN Y, CAI C J, et al. CLEC10A is a prognostic biomarker and correlated with clinical pathologic features and immune infiltrates in lung adenocarcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(7): 3391–3399. DOI: 10.1111/jcmm.16416.
- [18] SONG P, LI W B, GUO L, et al. Identification and validation of a novel signature based on NK cell marker genes to predict prognosis and immunotherapy response in lung adenocarcinoma by integrated analysis of single–cell and bulk RNA–sequencing [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 850745. DOI: 10.3389/fimmu.2022.850745.
- [19] ZHANG X M, ZHANG H, LAN H X, et al. CAR–T cell therapy in multiple myeloma: current limitations and potential strategies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1101495. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1101495.
- [20] GONG Y, KLEIN WOLTERINK R G J, WANG J X, 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.
- [21] MOHANTY R, CHOWDHURY C R, AREGA S, et al. CAR T cell therapy: a new era for cancer treatment (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2183–2195. DOI: 10.3892/or.2019.7335.
- [22] SRIVASTAVA S, RIDDELL S R. Chimeric antigen receptor T cell therapy: challenges to bench–to–bedside efficacy [J]. *J Immunol*, 2018, 200(2): 459–468. DOI: 10.4049/jimmunol.1701155.
- [23] LU Y J, CHU H Y, WHEELER L W, et al. Preclinical evaluation of bispecific adaptor molecule controlled folate receptor CAR–T cell therapy with special focus on pediatric malignancies [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 151. DOI: 10.3389/fonc.2019.00151.
- [24] PENACK O, KOENECKE C. Complications after CD19⁺ CAR T–cell therapy [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3445. DOI: 10.3390/cancers12113445.
- [25] MAROFI F, MOTAVALLI R, SAFONOV V A, et al. CAR T cells in solid tumors: challenges and opportunities [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 81. DOI: 10.1186/s13287-020-02128-1.
- [26] ZHANG T R, TAI Z G, MIAO F Z, et al. Adoptive cell therapy for solid tumors beyond CAR–T: current challenges and

- emerging therapeutic advances [J]. *J Control Release*, 2024, 368: 372–396. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.02.033.
- [27] TITOV A, VALIULLINA A, ZMIEVSKAYA E, et al. Advancing CAR T-cell therapy for solid tumors: lessons learned from lymphoma treatment [J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 125. DOI: 10.3390/cancers12010125.
- [28] XIE Y J, DOUGAN M, JAILKHANI N, et al. Nanobody-based CAR T cells that target the tumor microenvironment inhibit the growth of solid tumors in immunocompetent mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(16): 7624–7631. DOI: 10.1073/pnas.1817147116.
- [29] LIU X L, LI J, DENG J W, et al. Targeting Trop2 in solid tumors: a look into structures and novel epitopes [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1332489. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1332489.
- [30] PORCELLINI S, ASPERTI C, CORNA S, et al. CAR T cells redirected to CD44v6 control tumor growth in lung and ovary adenocarcinoma bearing mice [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 99. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00099.
- [31] OHNO M, OHKURI T, KOSAKA A, et al. Expression of miR-17-92 enhances anti-tumor activity of T-cells transduced with the anti-EGFRvIII chimeric antigen receptor in mice bearing human GBM xenografts [J]. *J Immunother Cancer*, 2013, 1: 21. DOI: 10.1186/2051-1426-1-21.
- [32] KURAMITSU S, OHNO M, OHKA F, et al. Lenalidomide enhances the function of chimeric antigen receptor T cells against the epidermal growth factor receptor variant III by enhancing immune synapses [J]. *Cancer Gene Ther*, 2015, 22(10): 487–495. DOI: 10.1038/cgt.2015.47.
- [33] LONG A H, HASO W M, SHERN J F, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 581–590. DOI: 10.1038/nm.3838.
- [34] ZHANG X, WANG T X, ZHU X N, et al. GMP development and preclinical validation of CAR-T cells targeting a lytic EBV antigen for therapy of EBV-associated malignancies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1103695. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1103695.
- [35] WONG K U, SHI J X, LI P, et al. Assessment of chimeric antigen receptor T cytotoxicity by droplet microfluidics *in vitro* [J]. *Antib Ther*, 2022, 5(2): 85–99. DOI: 10.1093/abt/tbac008.
- [36] DEHBASHI M, HOJATI Z, MOTOVALI-BASHI M, et al. A novel CAR expressing NK cell targeting CD25 with the prospect of overcoming immune escape mechanism in cancers [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 649710. DOI: 10.3389/fonc.2021.649710.
- [37] SONG X M, ZHANG Y R, LV X Y, et al. Noninvasive longitudinal PET/CT imaging of CAR T cells using PSMA reporter gene [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(4): 965–977. DOI: 10.1007/s00259-023-06508-6.
- [38] KATOR S, ZURKO J, WEBB B J, et al. Disseminated toxoplasmosis and haemophagocytic lymphohistiocytosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(1): e4–e6. DOI: 10.1111/bjh.16402.
- [39] GRECO B, MALACARNE V, GIRARDI F D, et al. Disrupting N-glycan expression on tumor cells boosts chimeric antigen receptor T cell efficacy against solid malignancies [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(628): eabg3072. DOI: 10.1126/scitranslmed.abg3072.
- [40] OU Z L, DOU X L, TANG N, et al. Pressure increases PD-L1 expression in A549 lung adenocarcinoma cells and causes resistance to anti-ROR1 CAR T cell-mediated cytotoxicity [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6919. DOI: 10.1038/s41598-022-10905-6.
- [41] FABIAN K P, PADGET M R, DONAHUE R N, et al. PD-L1 targeting high-affinity NK (t-haNK) cells induce direct antitumor effects and target suppressive MDSC populations [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000450. DOI: 10.1136/jitc-2019-000450.
- [42] FU Z W, LI S J, HAN S F, et al. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 93. DOI: 10.1038/s41392-022-00947-7.
- [43] TSUCHIKAMA K, AN Z Q. Antibody–drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(1): 33–46. DOI: 10.1007/s13238-016-0323-0.
- [44] LIU G N, RUI W, ZHAO X Q, et al. Enhancing CAR-T cell efficacy in solid tumors by targeting the tumor microenvironment [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1085–1095. DOI: 10.1038/s41423-021-00655-2.
- [45] BAJGAIN P, TAWINWUNG S, D’ELIA L, et al. CAR T cell therapy for breast cancer: harnessing the tumor milieu to drive T cell activation [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 34. DOI: 10.1186/s40425-018-0347-5.
- [46] SARANGI S C, SOPORY P, PATTAIK S S, et al. Antibody–drug conjugates, cancer immunotherapy, and metronomic chemotherapy as novel approaches in cancer management [J]. *Indian J Pharmacol*, 2020, 52(5): 402–413. DOI: 10.4103/ijp.IJP_475_18.
- [47] MARTINEZ M, MOON E K. CAR T cells for solid tumors: new strategies for finding, infiltrating, and surviving in the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 128. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00128.
- [48] COLEMAN N, YAP T A, HEYMACH J V, et al. Antibody–drug conjugates in lung cancer: dawn of a new era? [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1): 5. DOI: 10.1038/s41698-022-00338-9.
- [49] WEI F, CHENG X X, XUE J Z, et al. Emerging strategies in TCR-engineered T cells [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 850358. DOI: 10.3389/fimmu.2022.850358.
- [50] HAYDEN P J, RODDIE C, BADER P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 259–275. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
- [51] ENTEZAM M, SANAEI M J, MIRZAEI Y, et al. Current progress and challenges of immunotherapy in gastric cancer: a focus on CAR-T cells therapeutic approach [J]. *Life Sci*, 2023, 318: 121459. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121459.
- [52] QU J J, MEI Q H, CHEN L J, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC): current status and future perspectives [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3): 619–631. DOI: 10.1007/s00262-020-02735-0.
- [53] HUARTE E, O’CONNOR R S, PEEL M T, et al. Itacitinib (INCB039110), a JAK1 inhibitor, reduces cytokines associated

- with cytokine release syndrome induced by CAR T-cell therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(23): 6299–6309. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1739.
- [54] WANG J Y, WANG L. CAR-T cell therapy: where are we now, and where are we heading? [J]. *Blood Sci*, 2023, 5(4): 237–248. DOI: 10.1097/BS9.000000000000173.
- [55] XUE Y R, REN Y Q, YAN B, et al. Successful re-challenge of dabrafenib-trametinib combination therapy in advanced *BRAF*^{V600E}-mutant non-small cell lung cancer after previous cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy: a case report [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(18): 1029. DOI: 10.21037/atm-22-3887.
- [56] KHAN I, KHAN N, WOLFSON N, et al. Safety of CAR-T cell therapy in patients with renal failure/acute kidney injury: focused review [J]. *Clin Hematol Int*, 2023, 5(2/3): 122–129. DOI: 10.1007/s44228-023-00037-7.
- [57] QIN D Y, LI D, ZHANG B X, et al. Potential lung attack and lethality generated by EpCAM-specific CAR-T cells in immunocompetent mouse models [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1806009. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1806009.
- [58] QUINTARELLI C, ORLANDO D, BOFFA I, et al. Choice of costimulatory domains and of cytokines determines CAR T-cell activity in neuroblastoma [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(6): e1433518. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1433518.
- [59] TIAN Y G, LI Y L, SHAO Y P, et al. Gene modification strategies for next-generation CAR T cells against solid cancers [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 54. DOI: 10.1186/s13045-020-00890-6.
- [60] USLU U, CASTELLI S, JUNE C H. CAR T cell combination therapies to treat cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1319–1325. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.07.002.
- [61] CHEN L, CHEN F K, LI J D, et al. CAR-T cell therapy for lung cancer: potential and perspective [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(7): 889–899. DOI: 10.1111/1759-7714.14375.
- [62] ADUSUMILLI P S, ZAUDERER M G, 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0407.
- [63] MIN J T, LONG C R, ZHANG L, et al. C-Met specific CAR-T cells as a targeted therapy for non-small cell lung cancer cell A549 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9216–9232. DOI: 10.1080/21655979.2022.2058149.

校稿: 董珊珊 李征

本文引用格式: 蔡新培, 高锦莉, 徐芹芹. 靶向Trop2 CAR-T治疗肺癌的研究进展[J]. *肿瘤药理学*, 2024, 14(6): 707–715. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.09.

Cite this article as: CAI Xinpei, GAO Jinli, XU Qinqin. Research progress of Trop2-targeted CAR-T in the treatment of lung adenocarcinoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 707–715. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.09.