

王赛飞, 荀敬, 武雪亮, 等. NK 细胞及其免疫疗法在肿瘤免疫治疗中的应用 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(11): 1479-1484.
Wang SF, Xun J, Wu XL, et al. Application of NK cells and their immunotherapy in tumor immunotherapy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(11): 1479-1484.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.11.012

NK 细胞及其免疫疗法在肿瘤免疫治疗中的应用

王赛飞¹, 荀敬², 武雪亮³, 张晖², 张琦², 张大鹏^{2*}

(1. 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; 2. 天津大学中西结合医院, 天津 300100; 3. 河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000)

【摘要】 自然杀伤(natural killer, NK)细胞作为机体固有免疫细胞的组成部分, 不需要肿瘤抗原的预先刺激, 就可以杀伤肿瘤细胞。因此, 基于 NK 细胞的免疫疗法独具优势, 并在肿瘤免疫治疗领域取得了重要进展。本文对 NK 细胞的发育、分类、作用机制, 以及基于 NK 细胞的免疫疗法包括免疫检查点抑制剂、过继细胞疗法、NK 细胞接合器在肿瘤免疫中的应用进行综述, 阐明基于 NK 细胞的抗肿瘤免疫疗法的原理、现状及发展趋势, 为在肿瘤免疫治疗领域的发展和应用提供思路。

【关键词】 自然杀伤细胞; 免疫疗法; 肿瘤免疫; 临床治疗

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 11-1479-06

Application of NK cells and their immunotherapy in tumor immunotherapy

WANG Saifei¹, XUN Jing², WU Xueliang³, ZHANG Hui², ZHANG Qi², ZHANG Dapeng^{2*}

(1. Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China.

2. Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Tianjin University, Tianjin 300100.

3. the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000)

Corresponding author: ZHANG Dapeng. E-mail: dapeng721115@126.com

【Abstract】 Natural killer (NK) cells as intrinsic immune cells kill tumor cells without the need for pre-stimulation by tumor antigens. Therefore, NK cell based immunotherapy has unique advantages and has made significant progress in tumor treatment. In this article, we review the development, classification, and mechanism of NK cells as well as the applications of NK cell based immunotherapies, including immune checkpoint inhibitors, adoptive cell therapy, and NK cell adapters in tumor immunity. Thus, we elucidate the principle, current status, and developmental trend of NK cell-based anti-tumor immunotherapies to provide ideas for their development and application in the field of tumor immunotherapy.

【Keywords】 natural killer cells; immunotherapy; tumor immunity; clinical treatment

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 天津市自然科学基金重点项目(20JCZDJC00780), 天津市自然科学基金重点项目(21JCZDJC00450), 天津市中医药重点领域科研项目(2023008), 天津市中医药管理局中医中西医结合项目(2021008, 2021043)。

Funded by Key Program of Natural Science Foundation of Tianjin (20JCZDJC00780), Key Program of Natural Science Foundation of Tianjin (21JCZDJC00450), Tianjin Key Research Project of Traditional Chinese Medicine (2023008), Traditional Chinese Medicine and Combined Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Program of the Tianjin Municipal Administration of Traditional Chinese Medicine (2021008, 2021043)。

【作者简介】 王赛飞(1999—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤免疫。Email: wangsf0416@163.com

【通信作者】 张大鹏(1972—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 肝胆胰外科疾病的中西医结合治疗。Email: dapeng721115@126.com

肿瘤的发生、发展与免疫系统机能相关。肿瘤细胞的增殖会对免疫微环境的稳态平衡造成一定程度的破坏^[1];免疫系统内的免疫细胞和炎症细胞及其分泌的趋化因子、细胞因子,可以在肿瘤的产生和发展进程中发挥一定的调控作用^[2-3]。肿瘤免疫治疗作为新式的肿瘤医治手段,弥补了手术、放疗、化疗“不完全、易转移、副作用大”的弊端。NK 细胞作为机体先天免疫系统高度专业化的淋巴细胞,无需抗原刺激即可杀伤肿瘤细胞,因此在肿瘤免疫反应中具有独特优势。随着医疗技术的发展和基础医学研究的深入,基于 NK 细胞的免疫疗法在肿瘤免疫治疗领域取得重要突破。本文简要总结了 NK 细胞的发育、分类、作用机制,以及包括免疫检查点抑制剂、过继 NK 细胞疗法、NK 细胞接合器在内的基于 NK 细胞免疫疗法在肿瘤免疫中的应用,进一步分析了基于 NK 细胞免疫治疗在肿瘤免疫中的应用发展趋势。

1 NK 细胞的发育和分类

NK 细胞属于先天淋巴细胞^[4-5],占总淋巴细胞循环数的 5% ~ 15%^[6]。NK 细胞在机体内由 CD34⁺造血祖细胞发育,通过共同淋巴细胞祖细胞逐渐上调 CD56、下调 CD34,得以分化并在骨髓和淋巴器官中成熟。人体的 NK 细胞在血液中的周转时长大约为 2 周^[7],在体内增殖时间约 13.5 d^[8]。NK 细胞被定义为 CD3⁻CD16⁺CD56⁺的细胞,依据 CD56 的表达水平可分为 CD56^{dim}和 CD56^{bright}^[9]两个不同功能和表型的亚群。CD56^{dim}细胞表达杀伤细胞免疫球蛋白样受体和 CD16,主要存在于血液中,发挥细胞毒作用。而 CD56^{bright}细胞毒性较弱,主要存在于淋巴结中,可产生细胞因子发挥免疫调节作用。

2 NK 细胞的作用机制

2.1 抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用

抗体依赖的细胞介导的细胞毒性 (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 是一种主要由 NK 细胞介导的强有力的细胞毒性机制,是 NK 细胞杀伤肿瘤细胞的关键机制。在人 IgG 的 FcR 受体中,CD16a 主要负责触发 NK 细胞介导的 ADCC。CD16a 识别 IgG 调理的靶点后,NK 细胞通过释放细胞毒性分子来诱导靶细胞的死亡。McMichael 等^[10]的临床研究表明:将西妥昔单抗与 IL-12 联用治疗复发或转移性头颈部鳞状细胞癌患者,无进展生存

期大于 100 d 患者的 NK 细胞在体外的 ADCC 效应强于无进展生存期小于 100 d 患者的 NK 细胞。此外,通过抑制肿瘤坏死因子- α 转换酶表达、工程化抗体、NK 细胞接合器、调节 NK 细胞代谢途径等方式也可以增强 NK 细胞 ADCC 效应^[11]。靶向 CD16a 有助于解决当前肿瘤免疫治疗的一些局限性,最大限度地增强 ADCC。因此,深入了解 CD16a 的作用机制,有利于寻找有效增强 ADCC 的策略,进而提升 NK 细胞的抗肿瘤活性。

2.2 直接杀伤

NK 细胞可以通过分泌穿孔素直接对靶细胞造成杀伤。NK 细胞与靶细胞接触激发颗粒胞吐,释放的穿孔素通过聚合作用在靶细胞的表面形成小孔来介导杀伤。值得关注的一点是:靶细胞被穿孔素成功杀伤,而 NK 细胞本身却可以幸存。Li 等^[12]研究表明在穿孔素被释放到 NK 细胞与靶细胞之间后,穿孔素致密的脂质膜与 NK 细胞膜融合,进而增强了 NK 细胞膜,这使 NK 细胞得以存活。此外,还发现一种侵袭性乳腺癌的癌细胞也可以通过强化细胞膜来逃避 NK 细胞的杀伤。目前还不能确定这种强化细胞膜逃避杀伤的机制是否具有普遍性,在具有普遍性的情况下,通过破坏肿瘤细胞的细胞膜来提高免疫系统的免疫能力不失为一种有前景的免疫治疗方法。此外,Zheng 等^[13]研究从全新的细胞膜拓扑学角度诠释了肿瘤来源 NK 细胞功能紊乱和免疫逃逸的新机制,也为提高 NK 细胞的免疫治疗提供新策略。NK 细胞这一特性使其在免疫治疗中脱颖而出。

2.3 诱导细胞凋亡

NK 细胞通过表达肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 和 Fas (Fas cell surface death receptor) 配体来诱导表达 TRAIL 受体的靶细胞和 CD95⁺靶细胞发生内源酶级联反应,进而诱导靶细胞凋亡^[14]。Pan 等^[15]研究发现线粒体凋亡在 NK 细胞介导的杀伤中发挥着重要作用,激活线粒体凋亡途径使癌细胞对 NK 细胞的敏感度增强。此外该研究测试 NK 细胞与 BH3 mimetics 组合的方法可能也适用于基于 T 细胞的免疫疗法,为后续相关的临床试验奠定了基础。

NK 细胞能够穿越血脑屏障,进入脑部肿瘤组织中。Fares 等^[16]指出 NK 细胞疗法相较于传统治疗是一种新颖、具有前景的治疗脑肿瘤的方式。此

外, NK 细胞还能够通过分泌多种趋化因子、生长因子和细胞因子, 与其他免疫细胞(如 DC、T、巨噬细胞等)相互作用, 激活机体适应性免疫应答进而抑制肿瘤进展^[17]。

3 基于 NK 细胞的免疫疗法在肿瘤免疫中的应用

3.1 免疫检查点抑制剂

随着免疫治疗成为治疗肿瘤的一种重要方式, 靶向免疫检查点的抑制也成为了免疫治疗的一种新方法。过去, 免疫检查点抑制剂主要针对 T 细胞, 如今以 NK 细胞为靶点的免疫检查点抑制剂成为了新的研究方向。

3.1.1 靶向 PD-1/PD-L1 抑制剂

程序性死亡受体 1 (programmed cell death-1, PD-1) 作为一种重要的免疫抑制分子, 在 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞、NK 细胞、NKT 细胞、B 细胞和其他先天淋巴细胞中均有表达。研究表明 PD-1 在近四分之一的健康个体外周血淋巴细胞上高表达^[18]。在胃癌、食管癌、肝癌和结直肠癌等癌症中, PD-1 在外周血及肿瘤浸润 NK 细胞上的表达上调^[19]。PD-1⁺ NK 细胞较 PD-1⁻ NK 细胞细胞毒性小、产生细胞因子和能力也较低^[20]。近年来靶向 PD-1/PD-L1 抑制剂有效应用于血液肿瘤和实体瘤的治疗^[21-22]。帕博利珠单抗、德瓦鲁单抗通过阻断 PD-1/PD-L1 进而激活人非小细胞肺癌中的 PD1⁺ NK 细胞, 发挥了高效的抗肿瘤免疫作用^[23-24]。目前对 PD-1 在 NK 细胞上的表达机制及其是否能够直接抑制 NK 细胞功能尚不明确, 还有待进一步的探索研究。

3.1.2 靶向 TIGIT 抑制剂

具有 Ig 和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域的 T 细胞免疫受体 (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT) 是一种表达于 NK 细胞和 T 细胞表面的 Ig 超家族受体, 在限制适应性和固有免疫中发挥着举足轻重的作用^[25]。TIGIT 在肿瘤浸润的 NK 细胞中高表达^[26], 能够直接抑制 NK 细胞的功能。在小鼠和人体内, TIGIT 可以抑制 NK 细胞因子和脱颗粒的产生及 NK 细胞介导的 CD155⁺ 肿瘤细胞的细胞毒性^[27-28]。Chauvin 等^[29] 研究指出 TIGIT 抑制剂与 IL-15 联用可使 NK 细胞对黑色素瘤的细胞毒性得到增强, 并减少小鼠黑色素瘤模型中的肿瘤转移。此外, 联合 PD-1/TIGIT 抑制剂与单独 TIGIT 抑制剂相比能够显著增强 CD8⁺ T 细胞免疫

能力^[30], 同时引起移植实体瘤小鼠的肿瘤排斥反应^[31]。目前, 全球已研发出多款靶向 TIGIT 药物, 其中近 20 款进入 1 期临床, 近 10 款进入 2 期临床, 至少 5 款进入 3 期临床。TIGIT 抑制剂相关的联合疗法在不久的将来会更具应用前景。

3.1.3 靶向 NKG2A 抑制剂

NKG2A (NK Group 2 family of receptor A) 是属于 NK 细胞受体家族 2 中抑制性的受体^[32], 也称为 CD94。在 CD8⁺ T 细胞在内的部分 T 细胞和 NK 细胞表面均有表达^[33]。外周血中近 50% 的 NK 细胞表达 CD94/NKG2A。HLA-E 作为 NKG2A 的唯一配体, 在正常组织细胞中表达水平较低, 而在肿瘤浸润的 NK 细胞、CD8⁺ T 细胞和肿瘤细胞中高表达^[34]。André 等^[35] 研究指出阻断 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞上的 NKG2A 与癌细胞上的 HLA-E 的相互作用, 可以刺激抗肿瘤免疫。Cohen 等^[36] 研究表明将 NKG2A 抑制剂与西妥昔单抗联用治疗复发或转移的头颈部鳞状细胞癌可以得到更好的治疗效果。总的来说, 阻断 NKG2A 是一种十分有效的免疫治疗方法, 尤其是与免疫肿瘤治疗药物的联用更是有着不错的开发和应用前景。

3.2 过继 NK 细胞疗法

3.2.1 NK 细胞输注

NK 细胞输注治疗方法是将体外诱导培养的 NK 细胞输注到肿瘤患者体内, 具体包括自体 NK 细胞输注和同种异体 NK 细胞输注。Marofi 等^[37] 研究表明, 自体供体 NK 细胞表面杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs) 与肿瘤细胞表面的人类白细胞抗原并不匹配, 这将阻止 KIR 向下游传递抑制性信号; 相比之下, 异体来源的活化 NK 细胞能够有效发挥抗肿瘤免疫活性。Lin 等^[38] 发现, 将帕米珠单抗与同种异体的 NK 细胞一起注射到进展期非小细胞肺癌患者体内, 能有效延长患者生存时间至 18.5 个月。随着 NK 细胞纯化技术以及扩增技术的不断改进, NK 细胞输注有望成为过继性免疫治疗的重要组成部分。

3.2.2 CAR-NK 细胞疗法

嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 是由基因工程技术制造的人工受体分子, 能够提高免疫细胞特异性识别抗原的能力并增强其活化的功能^[39]。目前 CAR-T 疗法已经被广泛应用于各种肿瘤的细胞免疫治疗中, 但 CAR-T 治疗中存在细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)、

移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) 的问题^[40]。CAR-NK 治疗中 NK 细胞来源主要包括从外周血、脐带血或体外培养的 NK 细胞系,与 CAR-T 相比,CAR-NK 来源更加稳定,且副作用更少^[41-42]。Frey 等^[43]研究指出可能是由于激活的 NK 细胞不释放诱导 CRS 的关键细胞因子 IL-6,从而避免了 CRS。NK 细胞可以在没有抗原刺激或人类白细胞抗原匹配的情况下靶向肿瘤细胞,也避免了 GVHD 反应^[44]。此外 CAR-NK 还可以通过表达激活型受体 DNAM-1(CD226)、天然细胞毒性受体和 NKG2D 来识别癌细胞,与 CAR-T 细胞相比具有更高的靶向功效^[39-43]。Teng 等^[46]指出以前列腺干细胞抗原为靶点的 CAR-NK 疗法能够显著抑制胰腺癌进程。虽然与 CAR-T 细胞相比,CAR-NK 细胞具有其独特的优势,但仍存在一些挑战,其中包括 NK 细胞对基因工程的抗性、NK 细胞的增殖潜力和对输注的持久性有限。

3.3 NK 细胞接合器(NK cell engagers,NKCEs)

3.3.1 CD16A-NKCEs

CD16A 含两个胞外 Ig 样结构,同时是 IgG 抗体 Fc 片段的受体^[47]。抗原结合的 IgG 与 CD16A 之间相互作用,可以诱导细胞内免疫受体酪氨酸的磷酸化^[48]。AFM24 是 Affimed 公司利用重定向优化细胞杀伤(ROCK[®]) 抗体平台开发的一种针对先天免疫 NK 细胞上的 CD16A 和肿瘤细胞上的 EGFR (epidermal growth factor receptor) 的双特异性 IgG1-scFv 融合抗体。有研究表明,AFM24 可有效靶向表达同水平人表皮生长因子受体的肿瘤^[49]。Oberg 等^[50]和 Habif 等^[51]研究表明在癌症中存在 CD16A 在肿瘤浸润淋巴细胞上的表达被下调,肿瘤浸润 NK 细胞中 CD16A 表达的缺失可能会降低治疗性单克隆抗体的疗效。尽管如此,CD16A-NKCEs 在血液系统恶性肿瘤的临床研究中仍发挥了显著作用。

3.3.2 NKG2D-NKCEs

NKG2-D 型整合膜蛋白(NKG2D)是一种激活性受体,一般表达于 NK、NKT、 $\gamma\delta$ T 亚群和 CD8⁺ T 细胞亚群。包含 Fab 片段的 NKG2D-NKCEs 同时结合肿瘤细胞上的乳腺癌预后判断因子(HER2)和 NK 细胞上的 NKG2D,可通过未受刺激的 NK 细胞触发体外细胞毒性^[52]。将含有抗肿瘤抗原抗体片段的免疫偶联物与天然 NKG2D 配体串联,进而诱

导 NKG2D 激活引起抗肿瘤免疫。Wang 等^[53]研究表明此方式可有效激活 NK 细胞介导的抗肿瘤抗原表达细胞的细胞毒性,并且在临床前模型的体内发挥活性作用。NKG2D-NKCEs 为多发性骨髓瘤提供了新的治疗方式,且极具临床应用潜力。

对 NK 细胞的免疫疗法在肿瘤免疫中的应用进行简单的总结(见表 1),为进一步深入研究 NK 细胞在免疫系统中的作用和激活 NK 细胞的机理,基于 NK 细胞的肿瘤免疫疗法将拥有更为广泛的应用前景。

表 1 基于 NK 细胞的免疫疗法在肿瘤免疫中的应用

Table 1 Applications of NK cell-based immunotherapy in tumor immunology	
应用 Application	原理 Principle
激活剂介导的 NK 细胞治疗 Activator mediated NK cell therapy	利用抗体、小分子化合物等物质来激活 NK 细胞,增强其杀伤肿瘤细胞的能力 Using substances such as antibodies and small molecule compounds to activate NK cells and enhance their ability to kill tumor cells
CAR-NK 细胞治疗 CAR-NK cell therapy	将人工合成的 CARs 引入 NK 细胞中,使其能够特异性地识别和攻击肿瘤细胞 Introduction of synthetic CARs into NK cells to enable them to specifically identify and attack tumor cells
细胞因子介导的 NK 细胞治疗 Cytokine-mediated NK cell therapy	利用细胞因子如 IL-2、IL-12、IL-15 等来激活 NK 细胞,增强其杀伤肿瘤细胞的能力 Use cytokines such as IL-2, IL-12, IL-15 to activate NK cells and enhance their ability to kill tumor cells
NK 细胞过继治疗 NK cell adoptive therapy	将经过扩增和激活的 NK 细胞移植到患者体内,增强免疫系统攻击肿瘤细胞的能力 Transplantation of amplified and activated NK cells into patients to enhance the immune system's ability to attack tumour cells
NK 细胞联合免疫治疗 NK cell combined immunotherapy	与其他免疫疗法如抗 PD-1、抗 PD-L1 等联合使用,以增强治疗效果 Use in combination with other immunotherapies such as anti-PD-1 and anti-PD-L1 to enhance the therapeutic effect
NK 联合化疗治疗 NK combined with chemotherapy treatment	与化疗药物联合使用,提高治疗效果,减少肿瘤细胞对化疗药物的抗药性,同时减轻化疗药物的副作用 Combined with chemotherapy drugs to improve the therapeutic effect and reduce the resistance of tumour cells to chemotherapy drugs, while reducing the side effects of chemotherapy drugs
选择性靶向介导的 NK 细胞治疗 Selective targeting-mediated NK cell therapy	利用某些物质(如抗体)将 NK 细胞引导到肿瘤细胞附近,提高其靶向性和杀伤效率 Use of certain substances (e.g. antibodies) to direct NK cells near tumour cells to improve their targeting and killing efficiency

4 展望

NK 细胞是先天免疫的重要组成部分,在抗肿瘤形成中发挥着关键作用。此外 NK 细胞能直接通过 ADCC 溶解肿瘤细胞;清除初级免疫反应中因主要组织相容性复合体受损的细胞;联合 PD-1 治疗可提高 PD-1 抗体的反应率;招募 DC、T、巨噬细胞协同发挥作用,在肿瘤免疫治疗中占有很大优势。因此,在基础研究和临床试验中继续深入研究 NK 细胞的抗肿瘤机制对于开发新型免疫疗法是十分必要的。此外,未来的免疫治疗可尝试将先天免疫和适应性免疫有效结合以获得更好的治疗效果。

参 考 文 献(References)

- [1] Budisan L, Zanoaga O, Braicu C, et al. Links between infections, lung cancer, and the immune system [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9394.
- [2] 刘鑫男, 李丹, 李斌. 免疫微环境介导的肿瘤耐受机制及其靶向治疗 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(1): 2281–2290.
Liu XN, Li D, Li B. Immune microenvironment-mediated tumor tolerance mechanisms and their targeted therapies [J]. *Chin J Cell Biol*, 2018, 40(1): 2281–2290.
- [3] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423–1437.
- [4] Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(11): 671–688.
- [5] Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on [J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1054–1066.
- [6] Guillerey C, Huntington ND, Smyth MJ. Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(9): 1025–1036.
- [7] Zhang Y, Wallace DL, de Lara CM, et al. *In vivo* kinetics of human natural killer cells: the effects of ageing and acute and chronic viral infection [J]. *Immunology*, 2007, 121(2): 258–265.
- [8] Lutz CT, Karapetyan A, Al-Attar A, et al. Human NK cells proliferate and die *in vivo* more rapidly than T cells in healthy young and elderly adults [J]. *J Immunol*, 2011, 186(8): 4590–4598.
- [9] Cong J, Wei H. Natural killer cells in the lungs [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1416.
- [10] McMichael EL, Benner B, Atwal LS, et al. A phase I/II trial of cetuximab in combination with interleukin-12 administered to patients with unresectable primary or recurrent head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(16): 4955–4965.
- [11] Coënon L, Villalba M. From CD16a biology to antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity improvement [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 913215.
- [12] Li Y, Orange JS. Degranulation enhances presynaptic membrane packing, which protects NK cells from perforin-mediated autolysis [J]. *PLoS Biol*, 2021, 19(8): e3001328.
- [13] Zheng X, Hou Z, Qian Y, et al. Tumors evade immune cytotoxicity by altering the surface topology of NK cells [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(5): 802–813.
- [14] Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(6): 1319–1329.
- [15] Pan R, Ryan J, Pan D, et al. Augmenting NK cell-based immunotherapy by targeting mitochondrial apoptosis [J]. *Cell*, 2022, 185(9): 1521–1538.
- [16] Fares J, Davis ZB, Rechberger JS, et al. Advances in NK cell therapy for brain tumors [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1): 17.
- [17] Zeng Y, Lv X, Du J. Natural killer cell-based immunotherapy for lung cancer: challenges and perspectives (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(5): 232.
- [18] Pesce S, Greppi M, Tabellini G, et al. Identification of a subset of human natural killer cells expressing high levels of programmed death 1: Aphenotypic and functional characterization [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 335–346.
- [19] Mariotti FR, Petrini S, Ingegnere T, et al. PD-1 in human NK cells: evidence of cytoplasmic mRNA and protein expression [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(3): 1557030.
- [20] Liu Y, Cheng Y, Xu Y, et al. Increased expression of programmed cell death protein 1 on NK cells inhibits NK-cell-mediated anti-tumor function and indicates poor prognosis in digestive cancers [J]. *Oncogene*, 2017, 36(44): 6143–6153.
- [21] Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, et al. Trial watch: the clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 854–855.
- [22] Wilson RAM, Evans TRJ, Fraser AR, et al. Immune checkpoint inhibitors: new strategies to checkmate cancer [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(2): 133–148.
- [23] Trefny MP, Kaiser M, Stanczak MA, et al. PD-1⁺ natural killer cells in human non-small cell lung cancer can be activated by PD-1/PD-L1 blockade [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(8): 1505–1517.
- [24] Jain P, Jain C, Velcheti V. Role of immune-checkpoint inhibitors in lung cancer [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12(1): 1–13.
- [25] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1411–1420.
- [26] Zhang Q, Bi J, Zheng X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 723–732.

- [27] Stanietsky N, Rovis TL, Glasner A, et al. Mouse TIGIT inhibits NK-cell cytotoxicity upon interaction with PVR [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(8): 2138–2150.
- [28] Li M, Xia P, Du Y, et al. T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) receptor/poliiovirus receptor (PVR) ligand engagement suppresses interferon- γ production of natural killer cells via β -arrestin 2-mediated negative signaling [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(25): 17647–17657.
- [29] Chauvin JM, Ka M, Pagliano O, et al. IL15 stimulation with TIGIT blockade reverses CD155-mediated NK-cell dysfunction in melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5520–5533.
- [30] Chauvin JM, Pagliano O, Fourcade J, et al. TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8⁺T cells in melanoma patients [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2046–2058.
- [31] Dixon KO, Schorer M, Nevin J, et al. Functional anti-TIGIT antibodies regulate development of autoimmunity and antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 3000–3007.
- [32] Yabe T, McSherry C, Bach FH, et al. A multigene family on human chromosome 12 encodes natural killer-cell lectins [J]. *Immunogenetics*, 1993, 37(6): 455–460.
- [33] Gunturi A, Berg RE, Forman J. The role of CD94/NKG2 in innate and adaptive immunity [J]. *Immunol Res*, 2004, 30(1): 29–34.
- [34] van Montfoort N, Borst L, Korner MJ, et al. NKG2A blockade potentiates CD8 T cell immunity induced by cancer vaccines [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1744–1755.
- [35] André P, Denis C, Soulas C, et al. Anti-NKG2A MAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti-tumor immunity by unleashing both T and NK cells [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1731–1743.
- [36] Cohen R, Fayette J, Posner M, et al. Abstract CT158: Phase II study of monalizumab, a first-in-class NKG2A monoclonal antibody, in combination with cetuximab in previously treated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): preliminary assessment of safety and efficacy [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): CT158.
- [37] Marofi F, Al-Awad AS, Sulaiman Rahman H, et al. CAR-NK cell: a new paradigm in tumor immunotherapy [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 673276.
- [38] Lin M, Luo H, Liang S, et al. Pembrolizumab plus allogeneic NK cells in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2560–2569.
- [39] Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors [J]. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21(2): 215–223.
- [40] Pang Z, Wang Z, Li F, et al. Current progress of CAR-NK therapy in cancer treatment [J]. *Cancers*, 2022, 14(17): 4318.
- [41] Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer [J]. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102975.
- [42] Elahi R, Heidary AH, Hadiloo K, et al. Chimeric antigen receptor-engineered natural killer (CAR NK) cells in cancer treatment; recent advances and future prospects [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(6): 2081–2106.
- [43] Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): e123–e127.
- [44] Siegler EL, Zhu Y, Wang P, et al. Off-the-shelf CAR-NK cells for cancer immunotherapy [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(2): 160–161.
- [45] Wrona E, Borowiec M, Potemski P. CAR-NK cells in the treatment of solid tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5899.
- [46] Teng KY, Mansour AG, Zhu Z, et al. Off-the-shelf prostate stem cell antigen-directed chimeric antigen receptor natural killer cell therapy to treat pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(4): 1319–1333.
- [47] Bruhns P, Jönsson F. Mouse and human FcR effector functions [J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1): 25–51.
- [48] Miller JS, Lanier L. Natural killer cells in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Biol*, 2019, 3: 77–103.
- [49] Wingert S, Reusch U, Knackmuss S, et al. Preclinical evaluation of AFM24, a novel CD16A-specific innate immune cell engager targeting EGFR-positive tumors [J]. *MAbs*, 2021, 13(1): 1950264.
- [50] Oberg HH, Kellner C, Gonnermann D, et al. Tribody [(HER2)₂xCD16] is more effective than trastuzumab in enhancing $\gamma\delta$ T cell and natural killer cell cytotoxicity against HER2-expressing cancer cells [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 814.
- [51] Habif G, Crinier A, André P, et al. Targeting natural killer cells in solid tumors [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(5): 415–422.
- [52] Raynaud A, Desrumeaux K, Vidard L, et al. Anti-NKG2D single domain-based antibodies for the modulation of anti-tumor immune response [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 10(1): 1854529.
- [53] Wang Y, Li H, Xu W, et al. BCMA-targeting bispecific antibody that simultaneously stimulates NKG2D-enhanced efficacy against multiple myeloma [J]. *J Immunother*, 2020, 43(6): 175–188.

[收稿日期] 2023-04-27