儿童血液肿瘤用药研究进展专题

·专家笔谈·

T 细胞恶性肿瘤的嵌合抗原受体 T 细胞治疗研究进展

吴晓晨[1]，何　珊[2]，卢　俊[1]*

（1. 苏州大学附属儿童医院血液科，江苏苏州 215002；2. 上海天泽云泰生物医药有限公司，上海 201210）

摘要：T 细胞恶性肿瘤具有高度恶性、预后差等特点，对于复发 / 难治性患者当前最有效的治疗手段是造血干细胞移植，但往往伴随着诸多移植相关风险，故探索更多安全、有效的疗法迫在眉睫。嵌合抗原受体 T 细胞治疗（chimeric antigen receptor T cell therapy，CAR-T cell therapy）作为一种近年来较新颖的免疫疗法，在复发 / 难治性 B 细胞恶性肿瘤及多发性骨髓瘤中已展现出了巨大临床受益。然而对于 T 细胞恶性肿瘤，CAR-T 细胞治疗仍处于临床前和早期临床阶段，并面临着重重困难。现阐述目前 T 细胞恶性肿瘤的 CAR-T 细胞治疗的研究进展，旨在为临床治疗相关疾病提供一定参考。

关键词：T 细胞恶性肿瘤；嵌合抗原受体 T 细胞治疗；嵌合抗原受体自然杀伤细胞；T 细胞再生障碍

中图分类号：R725.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）08-0961-06

DOI：10.13683/j.wph.2022.08.001

Advances in chimeric antigen receptor therapy for T cell malignant tumors

WU Xiaochen[1], HE Shan[2], LU Jun[1]*

（*1. Department of Hematology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215002, Jiangsu Province, China; 2. Vitalgen Biopharma, Shanghai 201210, China*）

Abstract: T-cell malignant tumors are characterized by high malignancy and poor prognosis. Hematopoietic stem cell transplantation is the most effective treatment approach in relapsed or refractory T-cell malignancies, which is often accompanied by severe transplantation-associated complications. Therefore, it is urgent to explore safe and effective therapies. Chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T cell therapy), as a relatively novel immunotherapy method, has achieved great clinical benefits in relapsed or refractory B cell malignant tumor and multiple myeloma. Up to now, eight related drugs have been approved (6 approved by FDA and 8 approved by CFDA). However, for T-cell malignant tumors, CAR-T cell immunotherapy is still in the stages of preclinical and (or) early clinical, and faces many difficulties and challenges. This article reviewed the current research progress of CAR-T cell therapy for T cell malignancies.

Key words: T cell malignant tumor; chimeric antigen receptor therapy (CAR-T); chimeric antigen receptor natural killer cell; T cell regeneration disorder

T 细胞恶性肿瘤主要包括 T 淋巴母细胞白血病（T-lymphoblastic leukemia，T-ALL）和 T 细胞淋巴瘤（T cell lymphoma），化疗及造血干细胞移植是常规治疗手段，但临床疗效和预后都不理想，特别是对复发 / 难治性患者，总生存率小于 10%[1]。为提高 T 细胞恶性肿瘤患者生存率，正在研发多种细胞免疫疗法，其中主要包括嵌合抗原受体 T 细胞治疗（chimeric antigen receptor T cell therapy，CAR-T cell therapy）、嵌合抗原受体自然杀伤细胞（chimeric antigen receptor natural killer cell）治疗等。然而对于

收稿日期：2022-02-13

作者简介：吴晓晨，硕士研究生，研究方向：儿童血液肿瘤。

通信作者：卢俊，主任医师，研究方向：儿童血液肿瘤。

基金项目：江苏省卫生健康委员会基金项目（ZD2021006）

T 细胞恶性肿瘤，CAR-T 细胞治疗仍处于临床前和（或）早期临床阶段，并面临着重重困难。现阐述目前 T 细胞恶性肿瘤 CAR-T 细胞治疗的研究进展，旨在为临床治疗相关疾病提供一定参考。

1 CAR-T 细胞治疗基本原理

CAR 主要由 3 个结构域构成，包括胞外结构域、跨膜结构域及胞内结构域。CAR 识别并结合靶抗原的能力主要取决于胞外结构域，该结构域由靶向结构域和铰链区共同组成[2-3]。目前，单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）的单链可变片段（single chain antibody fragment，scFv）常被用为 CAR 的靶向域。scFv 赋予 T 细胞特异性识别并结合肿瘤靶抗原的能力，且 scFv 对靶抗原的识别不依赖主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）抗原呈递，避免了肿瘤细胞通过下调 MHC 分子发生的逃逸[4]。铰链区连接了靶向结构域和跨膜结构域，可通过调节铰链长度来适应抗原识别，进而影响 CAR 的功能。跨膜结构域将 CAR 锚定在 T 细胞膜上，连接胞外结构域与胞内信号结构域。大多数跨膜结构域来自天然蛋白，包括 CD8、CD28 等。胞内结构域由共刺激域和信号转导域共同组成，为细胞提供共刺激信号和活化信号。研究表明，共刺激域传递的信号使 CAR 修饰的细胞可持续增殖并释放细胞因子，其中共刺激域分子 4-1BB 或 CD28 组成的 CAR 已被用于 T 细胞和 NK 细胞，而由 DNAX 相关蛋白（DNAX-associated protein，DAP）10、DAP12 或 2B4 作为共刺激域的 CAR 则对自然杀伤（nature killer，NK）细胞更具特异性[5]。信号转导域发挥着细胞信号转导的功能，主要由 CD3 ζ 链、70 kDa 酪氨酸激酶等构成。

根据其胞内结构域的差异，CAR 可被分为 5 代。第 1 代 CAR 缺乏胞内共刺激结构域，产生的 CAR-T 细胞不能在体内持续增殖，临床效果十分有限[6]；为提高 T 细胞增殖活性并延长其存活时间，在胞内结构域增加了共刺激分子，从而产生了第 2、3 代 CAR[6]；第 4 代 CAR 含有细胞因子表达诱导机制，在表达 CAR 的同时可促进产生和分泌特定的细胞因子，如白介素（interleukin，IL）-12，可吸引内源性免疫细胞来攻击肿瘤细胞[7]；第 5 代 CAR 是在第 2 代的基础上，添加了新的共刺激域[8]。

2 常用的针对 T 细胞肿瘤的 CAR 靶点

2.1 CD5

CD5 是一种跨膜糖蛋白，在 T 细胞受体信号转导中起负调控作用，存在于大多数 T 细胞淋巴瘤或白血病（leukemia）细胞表面，是恶性 T 细胞的特征性抗原及 CAR 潜在的靶点之一。研究表明，通过下调 CD5 表达可增强抗肿瘤活性并降低 T 细胞受体（T cell receptor，TCR）反应阈值，从而设计出有效的 CAR 细胞[9]。CD5 还在胸腺细胞、外周 T 淋巴细胞和一部分 B 淋巴细胞上表达，故靶向 CD5 治疗可能会导致正常 T 细胞和 B 细胞的耗竭，虽然可以通过使用静脉免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）替代疗法来缓解 B 细胞缺失，但目前尚无较佳的方法解决 T 细胞免疫缺陷（immunodeficiency）的问题。近年来有临床前研究指出，CD5-CAR 细胞会优先靶向恶性 T 细胞，进而保留正常的 T 细胞群[10]。2015 年，Mamonkin 等[10] 设计了人源性针对 CD5 的 CAR，它们在动物模型中对恶性 T 细胞具有杀伤作用，但无法完全根除肿瘤，这可能是由于 CD5-CAR 细胞在小鼠中持久性有限，认为可通过优化 CD5-CAR 分子的胞内段信号结构域配置和对胞外段 scFv 进行“人源化”来达到加强体内抗肿瘤作用的效果。

2.2 CD7

CD7 是一种来自 Ig 超家族的单链糖蛋白分子，亦是人体免疫细胞膜表面的重要标志物之一，在正常 T 淋巴细胞和 NK 细胞上均有表达[11]。研究表明，CD7 高表达于 T-ALL、T 细胞淋巴瘤及 30% 的急性髓系白血病（acute myeloid leukemia）细胞。此外，CD7 对 T 细胞的生长发育和功能无决定性影响，破坏小鼠 T 祖细胞中的 *CD7* 基因，T 细胞仍能正常发育成熟[12]，故 CD7 是治疗 T 细胞恶性肿瘤

的理想靶点之一。然而，因 T 细胞本身表达 CD7，这可能导致 CAR-T 之间的“自相残杀”，并引起 T 细胞再生障碍 [13]。目前，正在进行的临床试验包括 NCT04004637、NCT02742727、NCT04264078、NCT03690011、NCT04033302 及 NCT04480788 等。在纳米抗体衍生的抗自杀性 CD7-CAR-T 细胞Ⅰ期临床试验（NCT04004637）中，87.5% 接受 CAR-T 细胞治疗的患者得到完全缓解；87.5% 的患者有 1 或 2 级细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS），均无 T 细胞发育不全或神经毒性相关并发症。这表明 CD7-CAR-T 细胞对复发 / 难治性 T-ALL 或淋巴母细胞性淋巴瘤（lymphoblastic lymphoma）具有安全、有效的抗肿瘤作用 [14-15]。

2.3 CD3

CD3 是一种多聚体蛋白复合物，具有 5 种肽链（γ 链、δ 链、ε 链、ζ 链及 η 链），这 5 种链均为跨膜蛋白。CD3 分子的跨膜区通过盐桥与 TCR 两条肽链的跨膜区连接，形成 TCR-CD3 复合体，共同参与 T 细胞对抗原的识别。

CD3 在成熟 T 细胞淋巴瘤和 T-ALL 细胞中呈现不同程度的表达；而在正常细胞中，CD3 仅表达于造血器官，尤其是与 TCR 或前 TCR 相关的细胞，如 T 细胞和胸腺细胞。Frankel 等 [16] 通过重组 CD3 免疫毒素（由白喉毒素的结构域与抗 CD3 mAb 的 2 个单链 Fv 片段融合而成）成功使两例 T 细胞淋巴瘤患者的病情缓解，虽然缓解持续时间短暂，但耐受性良好。自此，CD3 分子被评估为 T 细胞淋巴瘤患者的治疗靶点，推动了靶向 CD3 的 CAR 发展。由于 CD3 在 T 细胞上广泛表达，故临床上更多地使用 NK 细胞系（NK-92）作为生成靶向 CD3 的 CAR 载体 [17]。

2.4 TCR

TCR 由 α 链和 β 链组成，其中 T 细胞受体 β1（*TRBC1*）基因或 T 细胞受体 β2（*TRBC2*）基因负责 TCRβ 链恒定区的表达。正常 T 细胞亚群中，*TRBC1* 和 *TRBC2* 均有表达；与之相反，所有恶性 T 系肿瘤细胞亚群仅表达 *TRBC1* 或 *TRBC2*[18]。依据这一特性，研究人员提出了根据 T 细胞恶性肿瘤细胞表达 *TRBC1*、*TRBC2* 的情况，设计出针对 TCR 这两种基因的 CAR 细胞。这种方法既可消除 T 细胞恶性肿瘤细胞，又保证大部分正常 T 细胞能够存活。Maciocia 等 [18] 成功设计出了针对 *TRBC1* 的 CAR-T 细胞，并证明了在体外对恶性 TRBC1 阳性细胞的杀伤性。

3 CAR-T 细胞治疗种类

3.1 T 淋巴细胞

肿瘤患者自体 CAR-T 细胞需单独定制生产流程（包括采集、制备、转染、回输），因此制作成本高、时间长，时间延迟对患高增殖性疾病的患者来说是致命弱点，他们可能在自体 CAR-T 细胞输注前就出现疾病进展；同时，由于部分患者本身 T 细胞功能存在某种程度缺陷，可导致输注后效果不佳。健康供者的 T 细胞除制作成本低，还可随时获取，这对于疾病进展迅速或不适合进行自体 CAR-T 细胞定制的患者至关重要。但异体 CAR-T 细胞治疗存在不少缺点，如在无人类白细胞抗原完全匹配供者的情况下，可能出现移植物抗宿主病（graft-versus-host disease，GVHD）、体内扩增弱和存留时间短等情况。

3.2 NK 细胞

NK 细胞是 CD5 阴性和 CD3 阴性大颗粒淋巴细胞，是先天免疫系统的主要组成部分，在肿瘤免疫监视方面起到重要作用 [19-20]。临床前研究表明，NK 细胞在血液系统恶性肿瘤中可有效识别和消除癌细胞，因此 CAR 修饰的 NK 细胞成为近期研究的热点之一。

相较 T 细胞，CAR-NK 细胞具有许多潜在优势：① NK 细胞与 T 细胞恶性肿瘤之间的重叠抗原少，其特异性强，且不表达 TCR，不会引起 GVHD。② NK 细胞是终末分化的细胞，寿命较短，故其长期存活于体内的可能性极低，但这一特性亦可能会影响 NK 细胞免疫疗法的有效性和持久性。③ CAR-NK 治疗相关的 CRS 和神经毒性相较 CAR-T 细胞更轻。在一项 2020 年的针对 CAR-NK 治疗 CD19 阳性淋巴瘤的临床研究中，接受脐血源 CD19-CAR-NK

细胞治疗的 11 例患者均未出现 CRS 或神经毒性[21]，这两种细胞治疗相关毒性的差异可能来自于细胞激活时释放的炎症因子的不同。CAR-T 细胞激活主要释放肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、IL-1β、IL-2 及 IL-6 等，而 CAR-NK 激活后主要释放 GM-CSF。④ CAR-NK 细胞一方面通过其活化性受体识别肿瘤细胞上的配体，另一方面利用 CAR 抗体识别肿瘤细胞，故 CAR-NK 具有 CAR 依赖和 NK 细胞受体依赖途径来实现肿瘤杀伤效应。与 T 细胞相比，CAR-NK 细胞还存在制作障碍，如病毒转导效率差、基因表达水平低等，对它们的存活产生不利影响[22]。NK 细胞在肿瘤微环境中迁移效率和功能活性都较低。此外 NK 细胞不宜冻存，解冻后它们的活力和细胞毒性大大降低[5]。目前，关于靶向多种抗原的 CAR-NK 细胞的研究正在进行临床前和临床研究，包括 CD19、CD20、CD33、CD138、CD3、CD5、CD7 及 CD123 等。

4 CD7-CAR-T 细胞疗法面临的困难和解决方案

目前，针对 T 细胞恶性肿瘤免疫疗法最多的临床研究是 CD7-CAR-T 细胞治疗。CD7 在 T 细胞肿瘤细胞和正常 T 细胞上都有表达，CAR-T 细胞输入后可同时攻击肿瘤细胞和人体正常 T 细胞，导致 T 细胞再生障碍，引起机体免疫功能缺陷，甚至会发生危及生命的严重感染和继发性免疫缺陷；其次，CAR-T 细胞自身亦表达靶 CD7 抗原，在体内 CAR-T 细胞之间会互相攻击，从而影响其在体内的增殖，导致持久性和抗肿瘤作用受损[1,10,13,23]。学者正努力寻求破解以上各种限制的方法，目前有以下方案可供参考。

4.1 针对 T 细胞再生障碍的措施

4.1.1 设立安全开关

为 CAR-T 细胞配备安全开关 / 自杀开关，是预防 T 细胞再生障碍的一种可行方法。其原理是将无毒化合物转化为一种毒性物质，最终杀死携带安全开关的细胞[24]。目前已研发出多种类型的“开关”，具体如下。

4.1.1.1 代谢开关

如基于单纯疱疹病毒胸苷激酶（herpes simplex virus-thymidine kinase，HSV-TK）的代谢开关，予患者口服更昔洛韦（ganciclovir，GCV）后，GCV 被 HSV-TK 磷酸化为 GCV- 单磷酸，最终被磷酸化为 GCV- 三磷酸，随后 TP 阻断 DNA 合成，导致 CAR-T 细胞选择性消融，整个过程需 3 d 左右[25]。但由于 HSV-TK 是病毒来源，故常伴随免疫原性问题，如 CAR-T 后桥接单倍体造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）的 T 细胞肿瘤患者免疫功能受到严重抑制。此外，HSV-TK 会影响 GCV 治疗巨细胞病毒感染的效果[26]。

4.1.1.2 mAb 依赖性开关

通过基因工程使 CAR-T 细胞表达重组细胞蛋白，这种蛋白保留了构象完整的结合表位，可被特定的 mAb 识别，如西妥昔单抗（cetuximab，表皮生长因子受体特异性 mAb）或利妥昔单抗（rituximab，CD20 特异性 mAb）。通过系统地使用 mAb，可选择性消除 CAR-T 细胞。但由于正常组织亦表达这种特定靶抗原，易被这些 mAb 结合，从而导致不必要的不良事件。因西妥昔单抗不会损伤正常 B 淋巴细胞，临床上更推荐血液恶性肿瘤患者使用[25]。

4.1.1.3 诱导型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（iCasp）开关

iCasp9 由具有 *F36V* 突变的人 FK506 结合蛋白（FKBP12，GenBank 编号，AH002818）的序列组成，通过 Ser-Gly-Gly-Gly-Ser 连接到编码人半胱天冬酶 -9 的基因，FKBP12-F36V 以高亲和力与生物惰性的小分子二聚化剂（AP1903）结合，二聚化的 iCasp 被激活，并可触发下游凋亡级联反应，导致携带该开关的 CAR-T 细胞死亡[27]。该开关通过细胞内内源性凋亡途径（在服用二聚化药物后几分钟发生）而快速介导细胞死亡，比其他需干扰 DNA 合成以诱导细胞死亡的自杀开关更快速。

4.2 *CD7* 基因敲除的造血干细胞

HSCT 是治疗 T 细胞再生障碍的另一种选择。Kim 等[12] 设计了一种 *CD7* 基因缺失的造血干细

胞（CD7-KO HSC）并移植给免疫缺陷的小鼠，发现 CD7-KO HSC 可成功分化为 T 细胞和 NK 细胞，且移植了 CD7-KO HSC 的小鼠保持了 T 细胞和 NK 细胞数量，并能够建立正常的免疫功能。目前 CD7-KO HSC 处于临床前研究，仍需更多的临床数据加以验证其有效性和安全性。

4.3 针对“自杀倾向”的措施

Gomes-Silva 等[28]利用 CRISPR-Cas9 基因编辑工具破坏 T 细胞膜上 *CD7* 的表达，获得 *CD7* 敲除的 CD7-CAR-T 细胞（CD7-ko-CD7-CAR-T）。在动物模型中，这些 CD7-ko-CD7-CAR-T 细胞可有效扩增且具有抗肿瘤活性，还避免了 CD7-CAR-T 细胞之间的互相残杀。此外，学者还发现在异体 CAR-T 细胞中，通过基因编辑敲除 T 细胞受体 α 链，阻断了 TCR 介导的信号传导，大大降低了 GVHD 的发生率，从而能够安全地使用异基因 CAR-T 细胞治疗产品[29]。

有学者通过蛋白表达阻滞剂（protein expression blocker，PEBL）来解决 CAR-T 产品“自杀倾向”。PEBL 由 1 个抗 CD7 单链可变片段与 1 个保留域融合而成，任何新合成的 CD7 都被锚定在内质网 / 高尔基体上，阻止其分泌或膜表达。CD7 内滞阻止了 CAR-T 细胞“自杀倾向”的同时，对 CAR-T 细胞的扩增和功能、干扰素 γ 和 TNF-α 的产生及其抗肿瘤活性等方面无任何负面影响[30]。

5 CAR-NK 细胞治疗 T 细胞恶性肿瘤的现况

相较 CAR-T 细胞，CAR-NK 细胞几乎无诱导 GVHD、引起免疫缺陷、自我靶向等风险。设计 CAR-NK 细胞治疗的目的是使用一种新策略来激活 NK 细胞，并通过基因改造以提高其抗肿瘤特性，最终生产出“通用型”抗肿瘤免疫治疗产品。

2017 年，Chen 等[31]利用慢病毒转染设计了靶向 CD5 的 CAR-NK92 细胞系，后者不仅可在体外特异性靶向消除 CD5 阳性 T 恶性肿瘤细胞系，还在小鼠模型中表现出了强有力的肿瘤杀伤效应，显著抑制小鼠肿瘤细胞生长。但这种 NK 细胞寿命较短，该方法更适合短期或桥接治疗，可通过短时间内杀灭肿瘤细胞和耗竭自身反应性 T 细胞为移植做准备，也可通过多次使用 CD5-CAR-NK 细胞来弥补持久性差的缺陷[31]。

近年来，You 等[32]利用 CD7 纳米体 VHH6 序列构建了单价 CD7-CAR- 人恶性非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma）患者的 NK 细胞（NK-92MI）和二价 dCD7-CAR-NK-92MI 细胞，一系列体外研究证实了这两种细胞对 T 肿瘤细胞系的特异性细胞毒作用，在人源性组织异种移植小鼠模型中也证实了其对肿瘤细胞具有杀伤作用，故 CD7-CAR-NK-92MI 细胞可作为治疗 T-ALL 的一种新方法或补充疗法。

6 结语

T 细胞恶性肿瘤的 CAR-T 细胞治疗是治疗血液肿瘤最具前景、最复杂和最具挑战性的领域之一。将同种异体来源的 T 细胞、NK 细胞替代自身 T 细胞，利用基因编辑技术改造免疫原性，并积极桥接 HSCT 以预防 T 细胞再生障碍，这些技术手段已在 T 细胞恶性肿瘤的治疗中体现出了优势。我们期待着未来有更多临床数据来验证这些选项的安全性和有效性，使 CAR-T 细胞治疗能够应对更多 T 细胞恶性肿瘤的挑战。

参考文献：

[1] Lamble AJ, Gardner R. CAR T cells for other pediatric non-B-cell hematologic malignancies[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020, 2020(1): 494-500.

[2] Safarzadeh Kozani P, Safarzadeh Kozani P, O'Connor RS. In like a lamb; Out like a lion: marching CAR T cells toward enhanced efficacy in B-ALL[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(7): 1223-1233.

[3] Zhang C, Liu J, Zhong JF, *et al*. Engineering CAR-T cells[J]. Biomark Res, 2017, 5: 22.

[4] Hashem Boroojerdi M, Rahbarizadeh F, Safarzadeh Kozani P, *et al*. Strategies for having a more effective and less toxic CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. Med Oncol, 2020, 37(11): 100.

[5] Xie G, Dong H, Liang Y, *et al*. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer[J]. EBioMedicine, 2020, 59: 102975.

[6] Tokarew N, Ogonek J, Endres S, *et al*. Teaching an old dog

new tricks: next-generation CAR T cells[J]. Br J Cancer, 2019, 120(1): 26-37.

[7] Yeku OO, Brentjens RJ. Armored CAR T-cells: utilizing cytokines and pro-inflammatory ligands to enhance CAR T-cell anti-tumour efficacy[J]. Biochem Soc Trans, 2016, 44(2): 412-418.

[8] Zhao J, Lin Q, Song Y, *et al*. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 132.

[9] Azzam HS, Grinberg A, Lui K, *et al*. CD5 expression is developmentally regulated by T cell receptor(TCR) signals and TCR avidity[J]. J Exp Med, 1998, 188(12): 2301-2311.

[10] Mamonkin M, Rouce RH, Tashiro H, *et al*. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies[J]. Blood, 2015, 126(8): 983-992.

[11] Sempowski GD, Lee DM, Kaufman RE, *et al*. Structure and function of the CD7 molecule[J]. Crit Rev Immunol, 1999, 19(4): 331-348.

[12] Kim MY, Cooper ML, Jacobs MT, *et al*. CD7-deleted hematopoietic stem cells can restore immunity after CAR T cell therapy[J]. JCI Insight, 2021, 6(16): e149819.

[13] Cooper ML, Dipersio JF. Chimeric antigen receptor T cells(CAR-T) for the treatment of T-cell malignancies[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2019, 32(4): 101097.

[14] Chen D, You F, Xiang S, *et al*. Chimeric antigen receptor T cells derived from CD7 nanobody exhibit robust antitumor potential against CD7-positive malignancies[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(11): 5263-5281.

[15] Zhang M, Chen D, Fu X, *et al*. Autologous nanobody-derived fratricide-resistant CD7-CAR T cell therapy for patients with relapsed and refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(13): 2830-2843.

[16] Frankel AE, Zuckero SL, Mankin AA, *et al*. Anti-CD3 recombinant diphtheria immunotoxin therapy of cutaneous T cell lymphoma[J]. Curr Drug Targets, 2009, 10(2): 104-109.

[17] Chen KH, Wada M, Firor AE, *et al*. Novel anti-CD3 chimeric antigen receptor targeting of aggressive T cell malignancies[J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56219-56232.

[18] Maciocia PM, Wawrzyniecka PA, Philip B, *et al*. Targeting the T cell receptor β-chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies[J]. Nat Med, 2017, 23(12): 1416-1423.

[19] Yilmaz A, Cui H, Caligiuri MA, *et al*. Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 168.

[20] Marofi F, Abdul-Rasheed OF, Rahman HS, *et al*. CAR-NK cell in cancer immunotherapy; A promising frontier[J]. Cancer Sci, 2021, 112(9): 3427-3436.

[21] 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.

[22] Rezvani K, Rouce RH. The application of natural killer cell immunotherapy for the treatment of cancer[J]. Front Immunol, 2015, 6: 578.

[23] Safarzadeh Kozani P, Safarzadeh Kozani P, Rahbarizadeh F. CAR-T cell therapy in T-cell malignancies: is success a low-hanging fruit?[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 527.

[24] Jones BS, Lamb LS, Goldman F, *et al*. Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer[J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 254.

[25] Safarzadeh Kozani P, Safarzadeh Kozani P, Rahbarizadeh F, *et al*. Strategies for dodging the obstacles in CAR T cell therapy[J]. Front Oncol, 2021, 11: 627549.

[26] Marin V, Cribioli E, Philip B, *et al*. Comparison of different suicide-gene strategies for the safety improvement of genetically manipulated T cells[J]. Hum Gene Ther Methods, 2012, 23(6): 376-386.

[27] Di Stasi A, Tey SK, Dotti G, *et al*. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy[J]. N Engl J Med, 2011, 365(18): 1673-1683.

[28] Gomes-Silva D, Srinivasan M, Sharma S, *et al*. CD7-edited T cells expressing a CD7-specific CAR for the therapy of T-cell malignancies[J]. Blood, 2017, 130(3): 285-296.

[29] Cooper ML, Choi J, Staser K, *et al*. An "off-the-shelf" fratricide-resistant CAR-T for the treatment of T cell hematologic malignancies[J]. Leukemia, 2018, 32(9): 1970-1983.

[30] Png YT, Vinanica N, Kamiya T, *et al*. Blockade of CD7 expression in T cells for effective chimeric antigen receptor targeting of T-cell malignancies[J]. Blood Adv, 2017, 1(25): 2348-2360.

[31] Chen KH, Wada M, Pinz KG, *et al*. Preclinical targeting of aggressive T-cell malignancies using anti-CD5 chimeric antigen receptor[J]. Leukemia, 2017, 31(10): 2151-2160.

[32] You F, Wang Y, Jiang L, *et al*. A novel CD7 chimeric antigen receptor-modified NK-92MI cell line targeting T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(1): 64-78.

(编辑：虞 瑛)