

· 综述 ·

基于 B7-H3 靶点的放射免疫治疗研究进展

郑 梦^{1,2}, 王 燕^{1,2}, 傅丰庆^{3,4}, 缪丽燕^{1,2}

(1 苏州大学附属第一医院临床药理实验室, 苏州 215006; 2 苏州大学药学院药物研究与转化交叉研究所, 苏州 215123; 3 苏州大学附属第一医院临床免疫研究所, 苏州 215006; 4 苏州大学放射医学与辐射防护国家重点实验室, 苏州 215123)

[摘要] 近年来,放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)因其精准靶向治疗而备受关注。寻找特异性免疫治疗靶点分子用于放射免疫治疗是一种极具临床应用价值的治疗模式。B7-H3(CD276)是 B7 家族中的一种免疫检查点,因其独特的表达特性和生物学功能,成为 RIT 药物的一个理想候选分子。本文从 B7-H3 的表达特点及其生物学功能等方面进行综述,并总结了以 B7-H3 为靶点的放射免疫治疗最新研究进展。

[关键词] B7-H3; CD276; 放射免疫治疗; 靶向治疗; 肿瘤

[中图分类号] R967; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)07-0687-08

Advances in radioimmunotherapy targeting B7-H3

ZHENG Meng^{1,2}, WANG Yan^{1,2}, FU Feng-qing^{3,4}, MIAO Li-yan^{1,2}

(1 *Clinical Pharmacology Research Laboratory, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China*; 2 *Institute for Interdisciplinary Drug Research and Translational Sciences, College of Pharmaceutical Sciences, Suzhou University, Suzhou 215123, China*; 3 *Institute of Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China*; 4 *State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, Suzhou University, Suzhou 215123, China*)

[Abstract] Recently, radioimmunotherapy (RIT) has attracted much attention because of its precision targeted therapy. It is a therapeutic mode with great clinical application value to select an appropriate target molecule for radioimmunotherapy. B7-H3, also known as CD276, is an immune checkpoint molecule belonging to the B7 immunoglobulin superfamily, which makes it an ideal candidate for RIT agents due to its unique expression characteristics and biological functions. Herein, we summarize the expression characteristics and biological functions of B7-H3. We also review the latest developments in radioimmunotherapy targeting B7-H3 in the context of cancer therapeutic.

[Key words] B7-H3; CD276; radioimmunotherapy; targeted therapy; tumor

近年来,放射免疫治疗(RIT)取得较大进展,继 2 种 RIT 单克隆抗体 [⁹⁰Y] yibritumomab tiuxetan (Zevalin[®])和 [¹³¹I] itositumomab (Bexxar[®])分别于

2002 和 2003 年被美国 FDA 批准用于治疗复发^[1]、难治性非霍奇金淋巴瘤后,部分 RIT 药物也陆续进入临床试验,如¹³¹I 标记的抗 tenascin-C 抗体、¹⁸⁸R 标记的表皮生长因子受体(EGFR)抗体、DOTA (¹⁷⁷Lu, ¹¹¹In 和 ⁷⁹Y)标记的抗 integrin avb3 抗体和¹³¹I 标记的 cotara 抗体^[2]。RIT 的独特优势在于利用单克隆抗体选择性靶向肿瘤表面表达的抗原,将细胞毒性放射性核素精准靶向导入肿瘤组织,同时降低对正常组织辐照的影响(见图 1)^[3]。肿瘤特异性靶向抗原的选择是影响 RIT 有效靶向治疗的主要因素

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82104318);江苏省重点研发计划(社会发展)专项资助项目(BE2021644)

[作者简介] 郑梦,女,博士,研究方向:分子影像与临床药学。E-mail: 20204026016@stu.suda.edu.cn。

[通讯作者] 缪丽燕,女,博士,教授,博士生导师,研究方向:个体化药物治疗与临床药理,基于同位素示踪技术的物质平衡与影像学。联系电话:(0512)62062623, E-mail: miaolysuzhou@163.com。

之一。因此,合适的肿瘤特异性抗原靶点对 RIT 成功治疗起着关键作用。

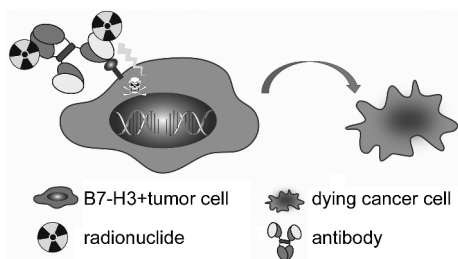


图1 基于 B7-H3 靶点的 RIT 原理图

研究报道 B7-H3 又称 CD276,2001 年首次从人类树突状细胞的 cDNA 文库中克隆出来^[4],在肿瘤组织中高丰度表达,而在正常组织中几乎不表达,通过免疫依赖和非免疫依赖方式影响肿瘤进展^[5],是一种潜在的生物标志物和新的治疗靶点^[6]。临床前研究也已证明,B7-H3 抗体适用于肿瘤诊断的分子成像探针^[7-8],进一步验证了 B7-H3 在肿瘤免疫治疗中的靶向作用。本文主要就 B7-H3 表达特点、生物学功能及以 B7-H3 为靶点的放射免疫疗法的研究进行综述。

1 B7-H3 在正常组织中的表达与分布

B7-H3 在多种组织和细胞中广泛表达。在 mRNA

表达水平上,广泛存在于非淋巴和淋巴器官中,如肝脏、小肠、胰腺、睾丸、脾脏、胸腺等^[4];然而,在蛋白水平上,B7-H3 在正常组织中表达极低或几乎不表达。这种 mRNA 和蛋白表达模式的差异表明 B7-H3 蛋白表达受转录后水平精密调控^[9]。但是,在粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)或脂多糖(LPS)刺激下,也可诱导免疫细胞上 B7-H3 蛋白表达,如 B 细胞、T 细胞、树突状细胞(DC 细胞)、自然杀伤细胞(NK 细胞)等^[4,10-11],具体调控 B7-H3 表达的分子机制尚需进一步探索。

2 B7-H3 在肿瘤组织中的表达与临床意义

通过基因表达谱动态分析(GEPIA2)数据库发现(见图2),与相配对正常组织比较,各肿瘤样本中 B7-H3 mRNA 高度表达。许多研究也发现,B7-H3 蛋白在多种人类恶性肿瘤中过表达^[12],如胃癌^[13](69.2%)、乳腺癌^[14](73.4%)、胰腺癌^[15](77.8%)、前列腺癌^[16](93%)、非小细胞肺癌^[17](69.5%)、膀胱癌^[18](68.7%)、肝内胆管细胞癌^[19](57.8%)、骨肉瘤^[20](91.8%)、肝癌^[21](94%)、脑胶质瘤^[22](58%)、脑膜瘤^[23](76%)及结直肠癌(CRC)^[24](63.8%)等。这说明 B7-H3 在肿瘤细胞中的 mRNA 和蛋白水平上均有高表达,提示 B7-H3 在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用。

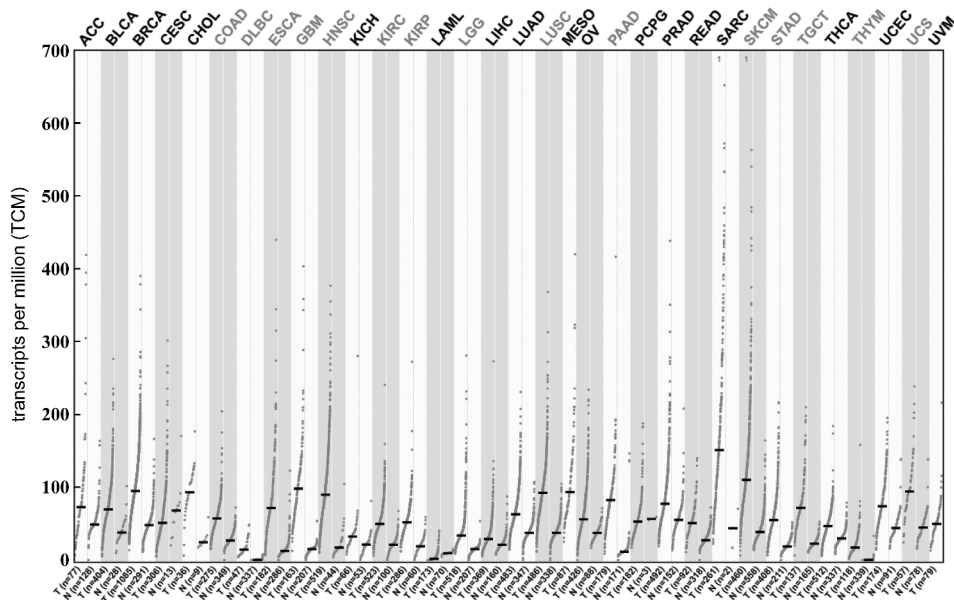


图2 B7-H3 在肿瘤样本和配对正常组织的基因表达谱

3 B7-H3 肿瘤免疫调节及非免疫调节作用

目前的大多数研究显示,B7-H3 是负性 B7 家族

成员之一,抑制 T 细胞的活化,在肿瘤免疫中发挥负性调节作用。B7-H3 可以通过核因子- κ B(NF- κ B),

活化 T 细胞核因子(NFAT)以及激活蛋白(AP)调控的信号通路抑制 CD₄⁺ T 细胞和 CD₈⁺ T 细胞增殖,并减少白介素-2(IL-2)和干扰素-γ(IFN-γ)的分泌,从而引起肿瘤免疫逃逸^[10,25]。阻断 B7-H3 可以增强细胞毒性淋巴细胞和 NK 细胞活性,减轻肿瘤负荷,肿瘤生长显著减缓^[26-27]。与其他免疫检查点相比,B7-H3 通路不仅调控先天免疫和适应性免疫,B7-H3 还可通过促进肿瘤细胞增殖、上皮间质转化、迁移、血管生成、放化疗耐药及肿瘤细胞代谢发挥促瘤作用(见图 3)。例如,B7-H3 可激活磷脂酰肌醇-3 激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(PI3K-AKT)信号通路,上调 Smad1 表达,促进 CRC 细胞上皮间

质转化,从而影响癌细胞的转移和侵袭^[28];B7-H3 通过增强血管内皮生长因子(VEGF)分泌促进血管生成^[29],通过激活 NF-κB 通路诱导血管内皮生长因子 A(VEGFA)表达,促进 CRC 血管生成^[30];此外,B7-H3 可促进肿瘤放化疗耐药。研究发现,B7-H3 通过干扰 JAK2/STAT3 通路诱导紫杉醇耐药^[31]。在 CRC 中,B7-H3 调控 KIF15 激活的 ERK1/2 通路,从而引起放疗耐药^[32]。还有研究显示,有氧糖酵解对 CRC 的发展很重要。CRC 中 B7-H3 通过促进己糖激酶 2(HK2)在 CRC 细胞中的表达,有效提高葡萄糖消耗和乳酸产生的速率,而抑制 B7-H3 则有相反的作用^[33]。

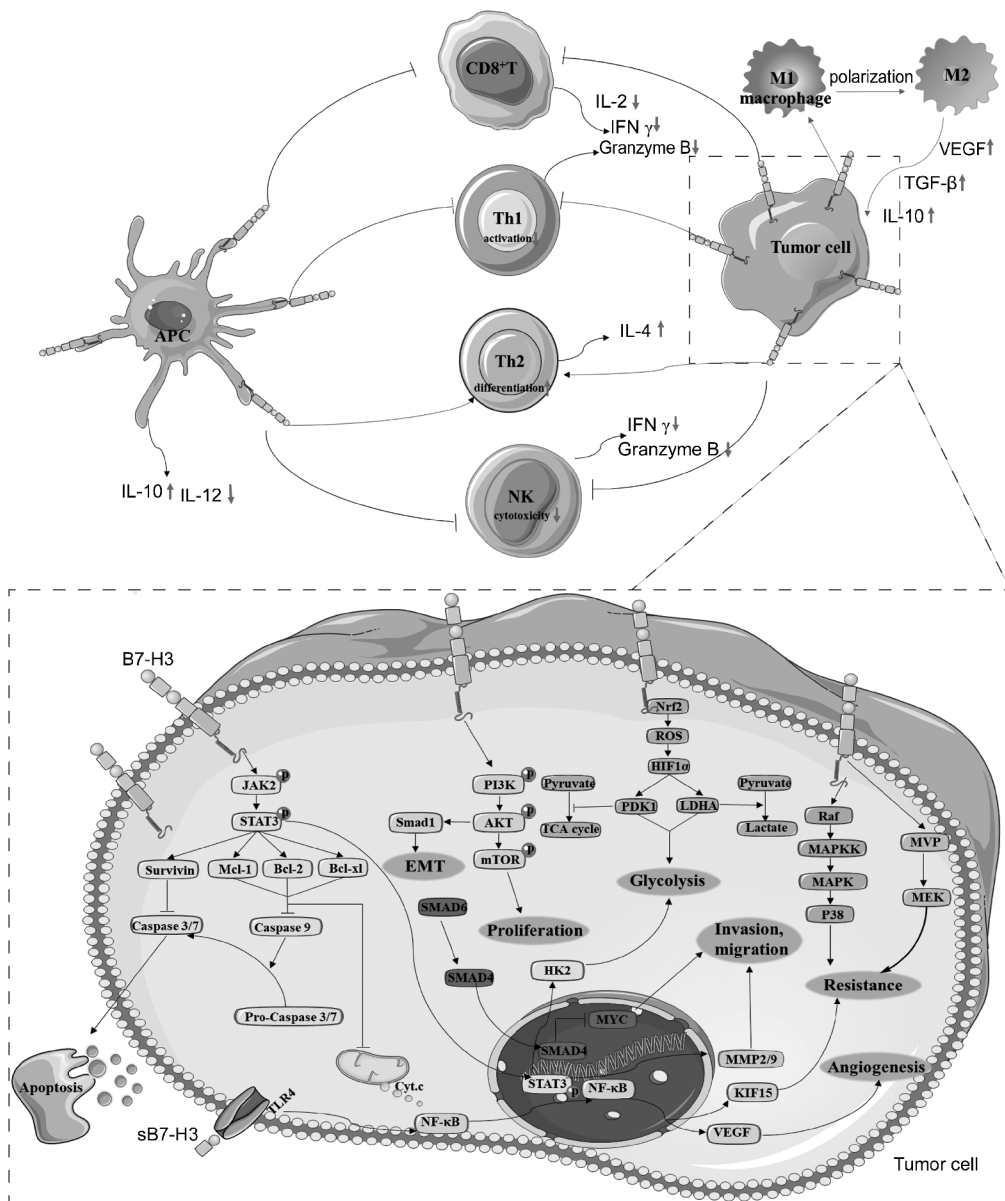


图 3 B7-H3 肿瘤免疫调节及非免疫调节作用机制图

4 B7-H3 为靶点的放射免疫治疗药物的研究进展

B7-H3 具有免疫功能和非免疫功能。B7-H3 在人类肿瘤组织中大量过表达,与肿瘤恶性生物学特征具有密切相关性。因此,B7-H3 是未来肿瘤免疫治疗的一个独特而有趣的靶点。目前,多

株以 B7-H3 为靶点的单克隆抗体、双特异性抗体、抗体偶联药物(ADC)、嵌合抗原受体 T/自然杀伤细胞(CAR-T/NK)以及放射免疫疗法等形式的药物相继涌现,部分已进入临床试验(见表 1),并显示出有效的抗肿瘤活性。

表 1 以 B7-H3 为靶点的抗体正在进行的临床试验

名称	适应证	临床试验阶段	单位	临床试验注册号
MGD009	间皮瘤、膀胱癌、黑色素瘤等	终止	MacroGenics 公司	NCT02628535
DS-7300	晚期实体瘤	II 期临床	第一三共公司	NCT04145622
MGC018	头颈部鳞状细胞癌、三阴性乳腺癌、黑色素瘤	IND 申请阶段	MacroGenics 公司	NCT03729596
ABBV155	晚期实体瘤	I 期临床	艾伯维公司	NCT03595059
SCRI-CARB7H3(s)	神经胶质瘤、中枢神经系统肿瘤、弥漫性固有桥脑胶质瘤等	I 期临床	Seattle Children's Hospital	NCT04185038
4SCAR-276	实体瘤	II 期临床	深圳市免疫基因治疗研究院	NCT04432649
MGA271	成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤等	I 期临床	MacroGenics 公司	NCT02982941
¹³¹ I-omburtamab	神经胶质瘤 中枢神经系统/软脑膜肿瘤 结缔组织增生小圆细胞瘤、腹膜癌	I 期临床 II 期临床	Y-mAbs Therapeutics 公司 Memorial Sloan Kettering Cancer Center Memorial Sloan Kettering Cancer Center	NCT05063357 NCT05064306 NCT04022213
¹²⁴ I-omburtamab	脑瘤、脑干神经胶质瘤	I 期临床	Y-mAbs Therapeutics 公司	NCT01502917
¹⁷⁷ Lu-DTPA-Omburtamab	脑膜转移瘤 实体瘤(成人) 成神经管细胞瘤(儿童)	I 期临床 II 期临床 I 期临床、II 期临床	Y-mAbs Therapeutics 公司	NCT04315246 NCT04315246 NCT04167618

IND:新药临床试验

相较于传统的裸抗体及放化疗,RIT 是结合核素放射治疗和免疫治疗的新型治疗策略,利用单克隆抗体或小分子肽将治疗性放射性核素定向导入肿瘤组织是实现肿瘤诊断和治疗的重要方法。RIT 可以更为精确和特异性地识别杀伤肿瘤细胞,并且不需要借助抗体的阻断功能来调节 T 淋巴细

胞杀伤肿瘤或细胞毒活性(ADCC)效应^[34]。目前,靶向 B7-H3 的 RIT 药物研发的靶向制剂主要以 4H7,376.96 和 8H9 mAb 为主,本部分主要对 4H7,376.96 和 8H9 这 3 种以 B7-H3 为靶点的抗体 RIT 药物研发情况进行概述和讨论(见表 2)。

表 2 以 B7-H3 为靶点的放射免疫治疗药物的研究进展

抗体名称	来源	临床试验阶段	核素类型	肿瘤类型	实验模型	结果	参考文献
8H9	小鼠 IgG1	临床前	¹³¹ I	HTB82 细胞(横纹肌肉瘤细胞系)	裸鼠皮下移植 HTB82 细胞系 (2 × 10 ⁶ 细胞/小鼠)	¹³¹ I-8H9 可显著抑制肿瘤体积	[35]
			¹²⁴ I, ¹³¹ I	—	啮齿类和灵长类动物	对流增强传递(CED)后,经正电子发射断层成像(PET)评估 ¹²⁴ I-8H9 剂量具有安全性和可行性	[36]
			¹²⁴ I	弥漫性固有脑桥胶质瘤	单臂、单中心、剂量递增研究	未观察到剂量限制毒性,因此未达到最大耐受剂量	[37]

抗体名称	来源	临床试验阶段	核素类型	肿瘤类型	实验模型	结果	参考文献
			¹³¹ I	横纹肌肉瘤复发	回顾 1999—2016 年期间诊断为中枢神经系统(CNS)复发的 23 例患者的记录	与无 RIT 相比,切除和外放疗后鞘内 RIT 导致更长的生存期	[38]
		临床	¹³¹ I	高风险转移性中枢神经系统肿瘤	94 例患者中位同时接受了颅脊髓放射治疗-外射束治疗(CSI-XRT)和 cRIT,2 例仅接受 cRIT	均为没有明显的毒副作用	[39]
			¹³¹ I	在手术、颅脊髓照射和化疗后复发性、转移性中枢神经系统的神经母细胞瘤	21 例患者在手术和放疗后接受了包含 cRIT 的治疗方案,包括鞘内靶向 GD2 或 B7-H3 的 ¹³¹ I 单克隆抗体	年轻患者对中枢神经系统转移瘤的 cRIT 治疗方案耐受良好,有可能提高生存率,使生活质量优于预期	[40]
			¹²⁴ I, ¹³¹ I	中枢神经系统或软脑膜的恶性肿瘤和转移性疾病	接受 ¹²⁴ I-8H9 免疫 PET, 然后接受 ¹³¹ I-8H9 抗体治疗	经脑室内使用 ¹²⁴ I-omburtamab 抗体进行 PET 成像,可对脑脊液和正常器官的剂量进行无创评估	[41]
			¹²⁴ I	神经胶质瘤	在核磁共振(MRI)引导下放置柔性输注导管,输注放射免疫治疗药物 ¹²⁴ I-8H9	Vd-CST 重叠与神经不良事件之间没有相关性	[42]
376.90	小鼠 IgG2a	临床前	²¹² Pb	ES-2 细胞(卵巢癌细胞系) A2780cp20 细胞(卡铂耐药卵巢癌细胞系) PDAC3 细胞(胰腺导管腺癌细胞系) 患者源性异种移植(PDX) Panc039 肿瘤	显像研究:雌性 B-17 SCID 小鼠 i. p. ES-2 细胞系(6 × 10 ⁵ 细胞/小鼠) 生物分布和治疗研究:雌性裸鼠 i. p. ES-2 细胞系(6 × 10 ⁵ 细胞/小鼠)或 A2780cp20 细胞系(2 × 10 ⁶ 细胞/小鼠) 生物分布研究:裸鼠移植 PDAC3 细胞系建立原位癌模型或 Panc039 PDX 模型 治疗研究:裸鼠建立 Panc039 PDX 模型	该 ²¹² Pb-376.96 单独或联合卡铂均可抑制卵巢癌细胞的克隆生存,并显著延长侵袭性卵巢癌异种移植小鼠的生存时间 ²¹² Pb-376.96 显著抑制 Panc-039 肿瘤的生长	[43] [44]
4H7	小鼠抗人 2IgB7-H3		¹³¹ I	786-0 细胞(透明肾细胞癌细胞系)	雄性 BALB/c 裸鼠皮下移植 786-0 细胞系(2 × 10 ⁶ 细胞/小鼠)	¹³¹ I-4H7 肿瘤摄取高,并抑制裸鼠移植瘤的生长	[45]

4.1 4H7 mAb 为载体的肿瘤 RIT 4H7 mAb 是小鼠抗人 2Ig B7-H3 单抗,由人 2Ig B7-H3 转染小鼠 L929 成纤维细胞过度免疫获得^[46]。Wang 等^[45]使用 ¹³¹I 标记 4H7 mAb 用于人肾细胞癌(RCC) RIT 研究,通过体内 RCC 小鼠异种移植肿瘤模型研究发现,72 h 时 ¹³¹I-4H7 和 ¹³¹I-mIgG 在磷酸盐缓冲液(PBS)中稳定性 >95%。组织分布实验表明,静脉注射 ¹³¹I-4H7 和 ¹³¹I-mIgG 后,主要在肿瘤组织富集,24 h 时肿瘤摄取量达到最大摄取量,分别为(3.32% ± 0.46%)和(2.67% ± 0.29%) ID·g⁻¹;72 h 时肿瘤摄

取量分别为(1.13% ± 0.28%)和(1.11% ± 0.28%) ID·g⁻¹;从肿瘤生长曲线上看,d 28 ¹³¹I-4H7 和 ¹³¹I-mIgG 组肿瘤生长抑制率为 55.19% 和 31.92%,由此可见,¹³¹I-4H7 和 ¹³¹I-mIgG 对异种移植瘤的生长均有显著的抑制作用,且 ¹³¹I-4H7 组的抑制作用更为显著。说明 ¹³¹I-4H7 的靶向效果优于 ¹³¹I-mIgG,提示 ¹³¹I-4H7 可能成为有效的 RCC 靶向治疗临床候选方案。

4.2 376.96 mAb 为载体的肿瘤 RIT 376.96 mAb 由 Balb/c 小鼠经人黑色素瘤细胞过度免疫产生^[47],

该 IgG2a 单抗能与广泛分布在癌细胞和癌症干细胞 (CICs) 的 2Ig 和 4Ig B7-H3 结合^[48]。

2017 年, Kasten 等^[43]报道, 用²¹²Pb 标记 376.96 具有高产率和高纯度 (>98%) 的特点, 证实了²¹²Pb 标记 376.96 的可行性。在雌性 B-17 SCID 小鼠异位卵巢癌模型中, 24 h 后进行体内成像和生物分布研究发现²¹²Pb-376.96 与²¹²Pb-F3-C25 肿瘤组织摄取值分别为 (73.1% ± 33.4%) 和 (22.3% ± 7.1%) ID·g⁻¹, 正常组织对²¹²Pb-376.96 和²¹²Pb-F3-C25 的摄取量较低且相当。为进一步确定药效, 单独使用²¹²Pb-376.96 或联合卡铂治疗的荷瘤小鼠的存活时间是使用²¹²Pb-F3-C25 或未使用卡铂治疗小鼠的 2~3 倍。2018 年, Kasten 等^[44]使用类似的方法在小鼠模型中用²¹²Pb-376.96 治疗,²¹²Pb-376.96 在体外特异性结合并抑制胰腺导管癌 (PDAC) 细胞和 CICs 的生长, 对小鼠体内建立的患者来源的 PDAC 肿瘤异种移植具有良好的抑瘤效果。

综上所述, 通过²¹²Pb-376.96 RIT 在卵巢癌和胰腺癌治疗的研究中可知, 基于 B7H3 在多种恶性肿瘤异常高表达的特性, B7-H3 确实是一个良好的 RIT 靶点, 值得在其他肿瘤模型中进一步探索。后期 B7-H3 靶向 RIT 联合免疫抑制剂、化疗的疗效也值得期待。

4.3 8H9 mAb 为载体的肿瘤 RIT 小鼠来源的 8H9 mAb 是由 Y-mAbs Therapeutics 公司合成生产, 用人神经母细胞瘤细胞高免疫 Balb/c 小鼠产生 IgG1 单克隆抗体^[35]。单克隆抗体 8H9 是目前在临床前和临床研究中用于恶性肿瘤的 RIT 最多且最常用的载体抗体。

临床前研究显示, 在小鼠人横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma, RMS) 临床前模型中, Modak 等^[35]发现静脉注射 4.44 MBq ¹²⁵I-8H9 后, 4~172 h 肿瘤选择性摄取明显。与对照组相比, 单次注射后 21 d, 18.5 MBq ¹³¹I-8H9 可显著抑制肿瘤体积, 平均肿瘤体积缩小到初始体积的 50% 以下。Luther 等^[36]使用¹³¹I-8H9 (0.1~1 mCi) 给大鼠对流增强给药进行脑桥毒性评估, 利用¹²⁴I-8H9 进行剂量评估, 结果发现:¹³¹I-8H9 治疗中枢神经母细胞瘤有效, 在脑干中使用对流增强传递 (CED) 的¹²⁴I-8H9 来监测放射免疫偶联物 (RIC) 在体内的分布体积和计算剂量水平具有可行性, 为 CED 的¹²⁴I-8H9 转化为中枢神经系统局限性恶性肿瘤患者的临床研究奠定基础。

以 B7-H3 为靶点的临床研究显示, 用¹³¹I-8H9

或抗 GD2 mAb ¹³¹I-3F8 治疗 CNS 或脑膜癌的患者 (NCT00089245, NCT00445965), cRIT 治疗 CNS 转移瘤对年轻患者具有良好的耐受性, 也能以高于预期的生活质量提高患者的生存率^[40]。一项回顾性研究发现, 接受鞘内腔室¹³¹I-8H9 (370-2590 MBq/注射, 最多 2 次注射) 或¹³¹I-3F8 (370 MBq/注射, 最多 4 次注射) 治疗的患者, 均未观察到继发放射性坏死的神经功能缺损^[39], 说明采用 cRIT 策略是安全的, 且不会增加放射性坏死的风险。目前也有多项 B7-H3 RIT 正在进行临床试验。如一项早期的单中心、剂量递增的 I 期临床试验 (NCT01502917) 证明¹³¹I-8H9 对弥漫性内质性脑桥胶质瘤 (DIPG) 患者的脑干进行增强传输是安全的。通过对流增强给药方式向弥漫性内源性脑桥胶质瘤输送¹²⁴I-8H9 mAb, 仅有轻微的全身暴露和无毒性^[37]。¹⁷⁷Lu-DTPA-Omburtamab (NCT04315246, NCT04167618) 用于实体瘤治疗, 也都正在临床试验中 (见表 2)。以上均说明了以 8H9 为靶点的 RIT 成药的可行性及安全性。

5 总结和展望

RIT 的关键因素之一是治疗靶点的选择。B7-H3 被称为“肿瘤相关抗原”, 参与肿瘤细胞的生物学行为、糖酵解能力及肿瘤血管生成, 与肿瘤的生长、转移和复发相关^[9]。因此, B7-H3 作为肿瘤治疗的潜在靶点和有前途的新免疫治疗靶点受到广泛关注。

过去十几年内, B7-H3 RIT 临床前及临床研究已经证明了临床发展的可行性。B7-H3 RIT 的临床前研究主要以 4H7, 376.96, 8H9 这 3 种抗体为主, ¹³¹I-4H7, ²¹²Pb-376.96 及¹³¹I-8H9 均具有良好的肿瘤靶向性, 且显著抑制肿瘤生长, 提高小鼠的生存期; 目前大多数 B7-H3 RIT 的临床研究主要集中在中枢神经系统恶性肿瘤, 且均证实 B7-H3 RIT 具有良好的耐受性和疗效。

到目前为止, B7-H3 RIT 在肿瘤治疗中取得了良好的疗效, 但仍然有几个问题值得注意: ① 以 RIT 作为单一的肿瘤治疗方案可能无法根除所有的肿瘤组织, 因此协同抑制肿瘤细胞增殖的组合治疗策略可以提高 RIT 的疗效和扩大治疗窗口, 如 Yong 等^[49]发现紫杉醇和²¹²Pb-TCMC-曲妥珠单抗联合使用后, 能显著降低细胞周期 S 期 DNA 含量, 增强细胞杀伤作用。② RIT 靶向治疗的高特异性, 未来的研究必须确定患者肿瘤 B7-H3 表达的持续情况。如若肿瘤组织靶向抗原的表达不充分或对放射偶联

(抗体或放射性核素)产生耐药性,均会导致治疗失败,因此结合 B7-H3 的生物学特点,发展诊疗一体化的放射免疫药物对患者筛选、疗效评估均具有重要作用^[50]。③ 靶向配体与抗原或受体结合后的内化是另一个需要考虑的因素。相对于靶向肿瘤细胞上的非内化抗原或受体,内化的 RIC 在人类肿瘤的临床前模型中已被证明具有更好的疗效^[39-40]。

综上所述,B7-H3 RIT 是肿瘤免疫治疗的一个新的研究领域。随着以 B7-H3 为靶点开发的小分子、单克隆抗体、双特异性抗体等药物的发展结合 RIT 领域精准靶向优势,未来会开发出越来越多的 B7-H3 靶向 RICs 的治疗策略,以提高对高表达 B7-H3 恶性肿瘤的疗效,这为改善肿瘤患者预后提供了新的治疗方案,为肿瘤患者带来新的希望。(感谢江苏省临床免疫研究所所长张学光教授对本文撰写的悉心指导和修改)

[参 考 文 献]

- [1] BISCHOF DA. The role of nuclear medicine in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(Suppl 4): S29 - S36.
- [2] REZNIK E, SMITH AW, TAUBE S, et al. Radiation and immunotherapy in high-grade gliomas: where do we stand? [J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(2): 197 - 212.
- [3] LARSON SM, CARRASQUILLO JA, CHEUNG NKV, et al. Radioimmunotherapy of human tumours [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6): 347 - 360.
- [4] CHAPOVAL AI, NI J, LAU JS, et al. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN-gamma production [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 269 - 274.
- [5] KONTOS F, MICHELAKOS T, KUOKAWA T, et al. B7-H3: an attractive target for antibody-based immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1227 - 1235.
- [6] YANG S, WEI W, ZHAO Q. B7-H3, a checkpoint molecule, as a target for cancer immunotherapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(11): 1767 - 1773.
- [7] BACHAWAL SV, JENSEN KC, WILSON KE, et al. Breast cancer detection by B7-H3-targeted ultrasound molecular imaging [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(12): 2501 - 2509.
- [8] BAM R, LAFFEY M, NOTTBERG K, et al. Affibody-indocyanine green based contrast agent for photoacoustic and fluorescence molecular imaging of B7-H3 expression in breast cancer [J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(6): 1677 - 1689.
- [9] PICARDA E, OHAEBGULAM KC, ZANG XX. Molecular pathways: targeting B7-H3 (CD276) for human cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(14): 3425 - 3431.
- [10] SUH WK, GAJEWSKA BU, OKADA H, et al. The B7 family member B7-H3 preferentially down-regulates T helper type 1-mediated immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(9): 899 - 906.
- [11] ZHANG GB, DONG QM, XU Y, et al. B7-H3: another molecule marker for Mo-DCs? [J]. *Cell Mol Immunol*, 2005, 2(4): 307 - 311.
- [12] HAYDAR D, HOUKE H, CHIANG J, et al. Cell-surface antigen profiling of pediatric brain tumors: B7-H3 is consistently expressed and can be targeted via local or systemic CAR T-cell delivery [J]. *Neuro-oncology*, 2021, 23(6): 999 - 1011.
- [13] LI YC, YANG XD, WU Y, et al. B7-H3 promotes gastric cancer cell migration and invasion [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 71725 - 71735.
- [14] KIM NI, PARK MH, LEE JS. Associations of B7-H3 and B7-H4 expression in ductal carcinoma in situ of the breast with clinicopathologic features and T-cell infiltration [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2020, 28(10): 767 - 775.
- [15] XU LH, DING XM, TAN H, et al. Correlation between B7-H3 expression and matrix metalloproteinases 2 expression in pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1): 81.
- [16] ZANG XX, THOMPSON RH, AL-AHMADIE HA, et al. B7-H3 and B7x are highly expressed in human prostate cancer and associated with disease spread and poor outcome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(49): 19458 - 19463.
- [17] MAO YX, LI W, CHEN K, et al. B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3452 - 3461.
- [18] XU ZL, ZHANG Y, WANG L, et al. B7 H3 promotes malignant progression of muscle invasive bladder cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2722 - 2733.
- [19] CHENG R, CHEN YQ, ZHOU HH, et al. B7-H3 expression and its correlation with clinicopathologic features, angiogenesis, and prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *APMIS*, 2018, 126(5): 396 - 402.
- [20] WANG L, ZHANG Q, CHEN W, et al. B7-H3 is overexpressed in patients suffering osteosarcoma and associated with tumor aggressiveness and metastasis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70689.
- [21] KANG FB, WANG L, JIA HC, et al. B7-H3 promotes aggression and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting epithelial-to-mesenchymal transition via JAK2/STAT3/Slug signaling pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15: 45.
- [22] TANG X, ZHAO SS, ZHANG Y, et al. B7-H3 as a novel CART therapeutic target for glioblastoma [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 14: 279 - 287.
- [23] PROCTOR DT, PATEL Z, LAMA SJ, et al. Identification of PD-L2, B7-H3 and CTLA-4 immune checkpoint proteins in genetic subtypes of meningioma [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 8(1): e1512943.
- [24] ZHANG T, JIN YF, JIANG X, et al. Clinical and prognostic relevance of B7-H3 and indicators of glucose metabolism in colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 546110.
- [25] PRASAD DVR, NGUYEN T, LI ZX, et al. Murine B7-H3 is a negative regulator of T cells [J]. *J Immunol*, 2004, 173(4): 2500 - 2506.
- [26] LEE YH, MARTIN-OROZCO N, ZHENG PL, et al. Inhibition of the B7-H3 immune checkpoint limits tumor growth by enhancing cytotoxic lymphocyte function [J]. *Cell Res*, 2017, 27(8): 1034 - 1045.
- [27] MAO L, FAN TF, WU L, et al. Selective blockade of B7-H3 enhances antitumor immune activity by reducing immature myeloid cells in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 2199 - 2210.
- [28] JIANG B, ZHANG T, LIU F, et al. The co-stimulatory molecule B7-H3 promotes the epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 31755 - 31771.
- [29] LAI HJ, SUN ZW, YANG J, et al. B7-H3 modulates endothelial cell angiogenesis through the VEGF cytokine [J]. *Immunol Res*, 2019, 67(2-3): 202 - 211.
- [30] WANG RQ, MA YC, ZHAN SH, et al. B7-H3 promotes colorectal cancer angiogenesis through activating the NF- κ B pathway to induce VEGFA expression [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 55.
- [31] LIU H, TEKLE C, CHEN YW, et al. B7-H3 silencing increases paclitaxel sensitivity by abrogating Jak2/Stat3 phosphorylation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(6): 960 - 971.
- [32] MA YC, ZHAN SH, LU HM, et al. B7-H3 regulates KIF15-ac-

- tivated ERK1/2 pathway and contributes to radioresistance in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 824.
- [33] SHI TG, MA YC, CAO L, *et al.* B7-H3 promotes aerobic glycolysis and chemoresistance in colorectal cancer cells by regulating HK₂[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 308.
- [34] WELLER M, ROTH P, PREUSSER M, *et al.* Vaccine-based immunotherapeutic approaches to gliomas and beyond[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(6): 363–374.
- [35] ZHANG GB, ZHOU H, CHEN YJ, *et al.* Characterization and application of two novel monoclonal antibodies against 2IgB7-H3: expression analysis of 2IgB7-H3 on dendritic cells and tumor cells[J]. *Tissue Antigens*, 2005, 66(2): 83–92.
- [36] MODAK S, GUO HF, HUMM JL, *et al.* Radioimmunotargeting of human rhabdomyosarcoma using monoclonal antibody 8H9[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2005, 20(5): 534–546.
- [37] LUTHER N, ZHOU Z, ZANZONICO P, *et al.* The potential of theragnostic ¹²⁴I-8H9 convection-enhanced delivery in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Neuro-Oncology*, 2014, 16(6): 800–806.
- [38] SOUWEIDANE MM, KRAMER K, PANDIT-TASKAR N, *et al.* Convection-enhanced delivery for diffuse intrinsic pontine glioma: a single-centre, dose-escalation, phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(8): 1040–1050.
- [39] DE B, KINNAMAN MD, WEXLER LH, *et al.* Central nervous system relapse of rhabdomyosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(1): 26710.
- [40] KRAMER K, PANDIT-TASKAR N, ZANZONICO P, *et al.* Low incidence of radionecrosis in children treated with conventional radiation therapy and intrathecal radioimmunotherapy[J]. *J Neurooncol*, 2015, 123(2): 245–249.
- [41] KRAMER K, KUSHNER BH, MODAK S, *et al.* Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2010, 97(3): 409–418.
- [42] PANDIT-TASKAR N, ZANZONICO PB, KRAMER K, *et al.* Biodistribution and dosimetry of intraventricularly administered 124 I-omburtamab in patients with metastatic leptomeningeal tumors[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(12): 1794–1801.
- [43] MORGENSTERN PF, ZHOU ZP, WEMBACHER-SCHRÖDER E, *et al.* Clinical tolerance of corticospinal tracts in convection-enhanced delivery to the brainstem[J]. *J Neurosurg*, 2019, 131(6): 1812–1818.
- [44] KASTEN BB, AREND RC, KATRE AA, *et al.* B7-H3-targeted 212 Pb radioimmunotherapy of ovarian cancer in preclinical models[J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 47: 23–30.
- [45] KASTEN BB, GANGRADE A, KIM H, *et al.* 212 Pb-labeled B7-H3-targeting antibody for pancreatic cancer therapy in mouse models[J]. *Nucl Med Biol*, 2018, 58: 67–73.
- [46] WANG GC, WU ZY, WANG YY, *et al.* Therapy to target renal cell carcinoma using ¹³¹I-labeled B7-H3 monoclonal antibody[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24888–24898.
- [47] IMAI K, WILSON BS, BIGOTTI A, *et al.* A 94, 000-dalton glycoprotein expressed by human melanoma and carcinoma cells[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1982, 68(5): 761–769.
- [48] SABBATINO F, WANG YY, WANG XH, *et al.* Novel tumor antigen-specific monoclonal antibody-based immunotherapy to eradicate both differentiated cancer cells and cancer-initiating cells in solid tumors[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(5): 685–699.
- [49] YONG KJ, MILENIC DE, BAIDOO KE, *et al.* ²¹²Pb-radioimmunotherapy potentiates paclitaxel-induced cell killing efficacy by perturbing the mitotic spindle checkpoint[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(10): 2013–2020.
- [50] BURVENICH IJG, PARAKH S, LEE FT, *et al.* Molecular imaging of T cell co-regulator factor B7-H3 with 89 Zr-DS-5573a[J]. *Theranostics*, 2018, 8(15): 4199–4209.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-04-05