

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.12.002

· 专家论坛 ·

## 以NKG2A为靶点的肿瘤免疫治疗：现状、问题与对策

韩鹏虎<sup>1</sup>, 张彩<sup>1,2</sup> (1. 山东大学药学院免疫药物学研究所, 山东 济南 250012; 2. 上海恩凯细胞技术有限公司, 上海 201318)



**张彩** 博士、山东大学药学院免疫药物学研究所教授、博士生导师, 国家科学技术奖励评审专家。中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员、女科学家工作委员会委员, 山东免疫学会常务理事、基础免疫专业委员会副主任委员, 山东省医药生物技术协会常务理事、细胞治疗技术与标准化专业委员会副主任委员, 亚太医学生物免疫学会理事、肝脏病学分会委员; 《中国免疫学杂志》、*Cell Mol Immunol*、*Engineering*、*Cytokine* 和 *BMC Immunol* 编委。主要从事肿瘤免疫学、肝脏免疫学和肿瘤免疫治疗等方面的研究, 主持国家自然科学基金重大研究计划重点项目1项、国家自然科学基金重大研究计划培育项目2项、国家自然科学基金面上项目4项, 国家重点基础研究发展计划项目子课题2项, “十一五”国家科技重大专项子课题1项。以第一或通信作者身份在 *Nat Commun*、*Hepatology*、*J Hepatol* 和 *Cell Mol Immunol* 等国际高水平杂志发表论文40余篇, 获国家发明专利4项。

**[摘要]** 自然杀伤细胞2族成员A(NKG2A)为免疫细胞表面重要的免疫检查点, NKG2A与其配体HLA-E的结合会抑制NK细胞和T细胞的免疫效应功能, 甚至使之发生功能耗竭, 导致肿瘤细胞免疫逃逸。抗NKG2A抗体可以通过阻断NKG2A与其配体的结合而恢复NK细胞和T细胞的功能, 从而唤醒强大的抗肿瘤免疫。与其他免疫检查点(如PD-1、CTLA-4等)相比, NKG2A阻断性抗体在临床肿瘤治疗中具有其独特的优势, 其阻断NKG2A的识别及其信号通路, 能够同时逆转T细胞和NK细胞的功能耗竭, 全面唤醒机体的抗肿瘤效应。基于NKG2A的抗肿瘤免疫疗法正在开展多项临床试验, 显示出良好的安全性和有效性。本文就NKG2A及其配体的表达与信号转导、NKG2A介导免疫细胞的功能耗竭, 以及目前以NKG2A为靶点的肿瘤免疫治疗策略和临床研究进展现状、存在问题和对策进行阐述, 为以NKG2A为靶点的肿瘤免疫治疗策略的开发和临床应用提供参考。

**[关键词]** 自然杀伤细胞2族成员A; 肿瘤免疫治疗; 免疫检查点; 免疫逃逸

**[中图分类号]** R730.51; R392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)12-1067-09

## NKG2A-targeted tumor immunotherapy: current situation, problems, and possible strategies

HAN Penghu<sup>1</sup>, ZHANG Cai<sup>1,2</sup> (1. Institute of Immunopharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 2. Shanghai NK CellTech Co., Ltd, Shanghai 201318, China)

**[Abstract]** Natural killer group 2 member A (NKG2A) is an important immune checkpoint molecule on the surface of immune cells. The binding between NKG2A and its ligand HLA-E inhibits the immune function of NK cells and T cells, and even causes their functional exhaustion and leads to tumor escape. Anti-NKG2A antibody can restore the function of T cells and NK cells by blocking the binding of NKG2A to its ligand, thus awakening a strong antitumor efficacy. Compared with other immune checkpoint molecules, such as PD-1 and CTLA-4, NKG2A-blocking antibody has unique advantages in clinical oncology treatment. It blocks the identification of NKG2A and relevant signaling pathways and reverses the functional exhaustion of T cells and NK cells at the same time, fully awakening the strong anti-tumor immunity of the body. Currently, several clinical trials on NKG2A-based anti-tumor immunotherapy are ongoing, showing good safety and therapeutic efficacy. In this review, we summarize the expression and signal transduction of NKG2A and HLA-E, NKG2A-mediated functional exhaustion of immune cells, and current clinical research status, problems, and possible strategies of NKG2A-targeted tumor immunotherapy, to provide a reference for the development and clinical application of

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 91842305, No. 81771686); 山东省重点研发计划(重大科技创新工程)资助项目(No. 2019JZZY021013)

**[作者简介]** 韩鹏虎(1994—), 男, 硕士, 主要从事肿瘤免疫治疗的相关研究, E-mail: 937491556@qq.com

**[通信作者]** 张彩, E-mail: caizhangsd@sdu.edu.cn

NKG2A-targeted tumor immunotherapy.

**[Key words]** natural killer group 2 member A (NKG2A); tumor immunotherapy; immune checkpoint; immune escape

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(12): 1067-1075. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.12.002]

近年来,以抗CTLA-4和抗PD-1/PD-L1抗体为代表的免疫检查点阻断疗法取得了令人瞩目的进展,使众多原本已经失去治疗机会的对放疗化疗无效的晚期肿瘤患者有了重新治疗的希望<sup>[1-2]</sup>。然而,并非所有恶性肿瘤患者对抗PD-1/PD-L1抗体治疗均有效,应答率只有20%左右<sup>[3-7]</sup>。探究肿瘤对免疫检查点阻断治疗不应答的机制,寻找其他影响免疫细胞功能的免疫检查点,成为肿瘤免疫治疗领域亟待解决的问题。自然杀伤细胞2族成员A(natural killer group 2 member A, NKG2A)主要表达在NK细胞、NKT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞及某些活化的CD8<sup>+</sup>T细胞亚群表面。NKG2A/CD94与其配体的结合通常会抑制NK和T细胞的效应功能,而抗NKG2A抗体可以通过阻断NKG2A与其配体的结合而恢复NK细胞和T细胞的功能来唤醒强大的抗肿瘤免疫<sup>[8]</sup>;而且对T细胞功能的激活要依赖于NK细胞的存在<sup>[9-11]</sup>。因此,以NKG2A作为免疫检查点的阻断疗法在肿瘤免疫治疗中具有巨大的应用前景。本文主要阐述NKG2A及其配体的表达与信号转导、NKG2A作为重要的免疫检查点对免疫细胞功能耗竭的影响、目前靶向NKG2A的肿瘤免疫治疗策略和临床研究进展及面临的问题与对策,为进一步开发出安全有效的免疫疗法提供新的思路与参考依据。

## 1 NKG2A及其配体的表达与信号转导

NKG2A是C型凝集素家族的成员,是由NK基因复合体内12号染色体上的基因编码的II型穿膜受体,它由233个氨基酸构成,其中第1~70位氨基酸为胞内区,第71~93位氨基酸为穿膜区,第94~233位氨基酸为胞外区。CD94胞内段只有7个氨基酸,缺乏胞内信号域,通过氨基酸链第59位的半胱氨酸与NKG2A的第116位氨基酸共价结合形成CD94/NKG2A异源二聚体,主要表达在具有杀伤活性的免疫细胞,如NK细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞和NKT细胞,而CD4<sup>+</sup>T细胞不表达<sup>[12-13]</sup>。

CD94/NKG2A的配体是非经典的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类分子人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-E和鼠Qa-1, HLA-E在大多数人体组织中都有表达,但表达量只有经典MHC I类分子表达量的1/25<sup>[8,12]</sup>。在多种不同的肿瘤类型中,HLA-E相对于正常组织呈现过度表达。HLA-E在细胞表面的表达依赖于经典HLA-I类分子和非经典的HLA-I类分子HLA-G信号序列第3~11位的特异性多肽,HLA-E结合来自经典MHC I类分子HLA-A、HLA-B、HLA-C和

HLA-G的信号肽,以形成稳定、正确的折叠<sup>[14-15]</sup>。因此,NK细胞能通过识别与HLA-E结合的HLA-I类多肽间接地监视靶细胞表面的HLA-A、HLA-B和HLA-G类分子的表达。NKG2A的尾部含有免疫受体酪氨酸抑制模体(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM),一旦NKG2A与其配体结合,ITIM就会被Src家族的酪氨酸磷酸酶磷酸化,进而招募并激活含有SH2结构域的酪氨酸磷酸酶(SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatases, SHP)-1和SHP-2, SHP-1使Vav1去磷酸化;Vav1是一种鸟嘌呤核苷酸交换因子,通常介导NK细胞表面多种受体产生活化信号的转导,Vav1的去磷酸化会阻断活化性信号的转导<sup>[8,12]</sup>。因此,NKG2A/CD94与载肽HLA-E结合会导致抑制性信号的传播,抑制来自激活性受体(如NKG2D、TCR)的竞争信号。在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,高表达NKG2A可阻止NK细胞和T细胞活化,抑制细胞因子的分泌和细胞毒性。

## 2 NKG2A为促进免疫细胞功能耗竭的重要免疫检查点之一

大约50%的外周血NK细胞表达NKG2A,且多表达于未成熟的CD56<sup>high</sup>NK细胞亚群,而肿瘤内的NK细胞NKG2A表达水平明显提高<sup>[9]</sup>。健康人外周血CD8<sup>+</sup>T细胞几乎不表达NKG2A,需要TCR信号刺激促进其表达,肿瘤浸润CD8<sup>+</sup>T细胞表达高水平NKG2A,而且这些肿瘤浸润CD8<sup>+</sup>T细胞具有效应记忆T细胞的特点和组织驻留特性<sup>[9-10,16]</sup>。细胞因子(如IL-15和TGF- $\beta$ )和慢性炎症刺激均上调NKG2A的表达<sup>[17-18]</sup>。肿瘤浸润NK细胞高表达NKG2A,且与不良预后密切相关。肝癌中肝驻留NK细胞和肿瘤浸润NK细胞NKG2A的高表达与NK细胞功能耗竭和患者较短的OS呈正相关<sup>[9]</sup>。肺癌患者NK细胞高表达NKG2A与肿瘤的发生发展成正相关<sup>[19]</sup>。同样,在侵袭性乳腺癌亦存在NK细胞高表达NKG2A而低表达NKG2D、NKp30、DNAX辅助分子-1(DNAX accessory molecule 1, DNAM1)和CD16等活化受体,预示着预后不良<sup>[20]</sup>。

NKG2A的配体HLA-E亦在多种肿瘤(包括肺癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、肾癌、前列腺癌、头颈癌和黑色素瘤等)表达上调,且与不良预后相关<sup>[16-17,21-24]</sup>。TME高水平的HLA-E与瘤内高表达CD94/NKG2A的CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞密切接触,向CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞传递抑制性信号,并

拮抗活化信号的启动,从而削弱CD8<sup>+</sup>T细胞与NK细胞的效应功能,降低免疫效应细胞杀瘤活性和分泌IFN- $\gamma$ 等细胞因子的能力,严重时可发生功能耗竭,促进肿瘤细胞免疫逃逸。已有研究<sup>[10,16]</sup>表明,肿瘤细胞促进CD8<sup>+</sup>T细胞CD94和NKG2A的表达,且功能耗竭的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)比周围其他的T细胞表达更高水平的NKG2A。结肠癌NKG2A<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>TIL表现为组织驻留特征,且多为终末阶段的耗竭性T细胞,共表达多种抑制性受体[如T细胞免疫球蛋白ITIM结构域(T cell Ig and ITIM domain, TIGIT)、PD-1、TIM-3、LAG-3等]<sup>[25]</sup>。瘤内高表达NKG2A的TIL与高表达HLA-E的肿瘤细胞紧密接触,且与患者的不良预后高度相关<sup>[9,16-17,25-26]</sup>。阻断或敲除NKG2A或其配体的表达可明显恢复或逆转CD8<sup>+</sup>T细胞与NK细胞的抗肿瘤效应<sup>[10,27]</sup>。因此,NKG2A被认为是极为重要的免疫调控检查点,成为开发免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)非常有吸引力的靶点。

有趣的是,进一步的研究<sup>[28]</sup>发现,初始CD8<sup>+</sup>T细胞需要TCR信号反复刺激后才表达NKG2A,而且NKG2A能够持续稳定表达,而PD-1、TIGIT和LAG-3均在第一次抗原刺激后即迅速表达,但在静息期很快表达下降。因此,NKG2A被认为是活化晚期阶段的免疫检查点分子,与TIM-3和CD39具有相似的表达动力学。有意思的是,NKG2A<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞显示出增殖活性和具有杀伤功能的特点,而在多种肿瘤,如宫颈癌、鳞状细胞癌、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、三阴性乳腺癌等中均表达,具有组织驻留记忆性T细胞(T<sub>RM</sub>)的特点<sup>[10, 29-30]</sup>。因此,阻断NKG2A介导的抑制性信号不仅将有效激发CD8<sup>+</sup>T效应细胞的抗肿瘤活性,而且可能释放T<sub>RM</sub>的潜能。

### 3 靶向NKG2A的免疫治疗策略

基于NK细胞和T细胞的免疫治疗在血液系统肿瘤及肝癌、黑色素瘤、肾癌和卵巢癌等实体瘤方面显示出良好的治疗前景,鉴于NKG2A作为重要的免疫检查点在调控NK细胞与T细胞功能和抗肿瘤效应中发挥重要作用,很多科学家和药物研发机构已经在设计阻断或削弱NKG2A活性的策略,以纠正TME对NK细胞和T细胞功能的抑制,逆转免疫细胞耗竭,阻止免疫逃逸,唤醒或增强机体抗肿瘤效应细胞的抗肿瘤能力。

#### 3.1 靶向NKG2A的免疫检查点阻断治疗

许多研究致力于研发抗NKG2A阻断性抗体作为ICI来阻断NKG2A的信号转导,逆转免疫耐受,增强NK细胞和T细胞的抗肿瘤效能。目前在研的NKG2A

单克隆抗体药物来自5家公司,其中4家的药物已进入临床阶段,国外的有阿斯利康(AstraZeneca)与法国Innate Pharma公司联合开发的莫那利珠单抗(monalizumab)、百时美施贵宝公司的BMS-986315和法国Servier公司的S095029;国内企业上海怀越生物科技有限公司自主研发的抗NKG2A单抗HY-0102新药临床试验申请于2021年5月在美国获批,预计下半年在美国启动招募患者入组,拟与抗PD-L1抗体联合应用。

3.1.1 抗NKG2A单抗单独治疗 Innate Pharma公司研发的抗NKG2A单抗莫那利珠单抗(IPH2201)是最早用于阻断NKG2A信号的单抗药物,为人源化IgG4抗体,能够持久地、剂量依赖性地阻断CD94/NKG2A与HLA-E的结合,从而激发CTL和NK细胞的细胞毒效应<sup>[31]</sup>。研究结果<sup>[31-32]</sup>显示,用抗NKG2A单抗治疗性阻断NKG2A可恢复NK细胞对HLA-E<sup>+</sup>白血病细胞的杀伤活性,从而提高NK细胞的抗白血病功能,阻止或延缓疾病进展。莫那利珠单抗最早的临床试验(NCT01370902)用于类风湿性关节炎的治疗,证明了其应用的安全性,但未达到关节炎相关的治疗终点。后来单用莫那利珠单抗进行晚期妇科肿瘤的治疗,高剂量组每两周给予10 mg/kg莫那利珠单抗静脉给药,耐受性良好,患者短期病情稳定,但未达到放射影像可见的治疗应答(NCT02459301)<sup>[33]</sup>。目前,抗NKG2A单克隆抗体已在血液肿瘤(NCT02557516)、口腔鳞状细胞癌(NCT02331875)、妇科肿瘤(NCT02459301)、食管癌(NCT03307941)及肺癌(NCT03833440)等多种肿瘤患者进行临床试验(表1)。初步的临床试验结果显示,单独使用NKG2A单抗治疗晚期肿瘤患者并未取得理想的治疗效果<sup>[34]</sup>。

3.1.2 抗NKG2A单抗与其他药物联用治疗 抗NKG2A单抗联合其他免疫治疗策略取得了令人振奋的治疗效果,与其他免疫检查点抗体联用、与肿瘤疫苗联用及与传统化疗药物联用等策略均极大地增强了抗NKG2A单抗的治疗效果。如莫那利珠单抗与抗PD-L1单抗度伐利尤单抗(durvalumab)联合使用可以逆转NK细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞功能耗竭,增强抗肿瘤免疫应答。研究者<sup>[27]</sup>发现,大部分肿瘤浸润T细胞同时表达PD-1和NKG2A,因此推测同时阻断这两个免疫检查点可能对肿瘤免疫起到积极的增强作用;在小鼠实验中,同未经治疗的小鼠相比,单独使用度伐利尤单抗可拯救大约40%的小鼠,而莫那利珠单抗和度伐利尤单抗联用,有效率达到75%。一项应用莫那利珠单抗和度伐利尤单抗联合治疗复发或转移性结直肠癌患者的II期临床试验(NCT02671435)已完成,初步结果表明,对PD-1/PD-L1抗体治疗无应答的微卫星稳定

型结肠直肠癌患者接受FOLFOX化疗和阻断VEGF、PD-L1抗体及莫那利珠单抗治疗后,显示出安全性和部分病例的持久有效性<sup>[35-36]</sup>。在此基础上,Medimmune公司将FOLFOX、度伐利尤单抗和莫那利珠单抗联合用于接受根治性手术的高风险微卫星稳定结肠直肠癌患者进行更大规模的II期临床试验(NCT04145193),但试验结果并不理想,39例患者中只有3例有效,已撤回<sup>[17]</sup>。度伐利尤单抗与莫那利珠单抗或CD73抗体奥来鲁单抗(oleclumab)联合用于不可切除的III期NSCLC的III期临床试验,相比于度伐利尤单抗单药,能有效延缓疾病进展、提高响应率,其中莫那利珠单抗+度伐利尤单抗组与度伐利尤单抗单药组相比,ORR分别为35.5%和17.9%,10个月的PFS分别为72.7%和33.9%,疾病进展或死亡风险下降35%(NCT05221840)<sup>[37]</sup>。

莫那利珠单抗联合抗EGFR单抗西妥昔单抗(cetuximab)可同时促进NK细胞和T细胞的抗肿瘤活性,并增强NK细胞的ADCC效应<sup>[27,38]</sup>。评估莫那利珠单抗联合西妥昔单抗治疗复发性和/或转移性头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)患者安全性和有效性的II期临床试验(NCT02643550)正在进行中。早期(I/II期)临床试验初步的结果显示出良好数据,联合治疗较单一治疗更为有效,单用西妥昔单抗的ORR为13%,而联合治疗耐受性更好,ORR为31%;在26例可评价有效性的患者中,8例部分缓解、14例稳定;II期试验结果中,ORR为27.5%(95%CI 16%~41%),中位PFS为5.0个月,中位OS为10.3个月,明显优于西妥昔单抗及PD-L1抗体单药治疗组<sup>[20,27,30]</sup>。在此研究结果的基础上,已进一步启动III期临床试验研究(NCT04590963)。莫那利珠单抗+西妥昔单抗+度伐利尤单抗三药联用治疗复发性和/或转移性HNSCC患者的II期试验结果显示,在40例患者中,ORR为32.5%(3例CR+10例PR)、中位PFS为6.9个月<sup>[39]</sup>。百时美施贵宝公司开发的NKG2A单抗BMS-986315,目前正在使用其单药或与西妥昔单抗和抗PD-1单抗纳武利尤单抗(nivolumab)联用治疗晚期实体瘤,已进入Ib/II临床试验(NCT04349267)。

评估抗NKG2A单抗与传统化疗药物联合使用的安全性和有效性的临床试验目前正在进行中,包括伊布替尼(ibritinib; NCT02557516)、奥沙利铂(oxaliplatin; NCT03307941)和阿法替尼(afatinib; NCT03088059)等。此外,NKG2A单抗与抗EGFR、抗PD-L1、酪氨酸激酶抑制剂和化疗药物的不同组合正被应用于多种肿瘤适应证,包括NSCLC(NCT03794544、NCT03833440、NCT05061550和NCT05221840)、难治性慢

性淋巴细胞白血病(NCT02557516)、干细胞移植后的其他恶性血液肿瘤(NCT02921685)、HER2阳性乳腺癌(NCT04307329)、感染新冠病毒的晚期或转移性血液肿瘤或实体瘤(NCT04333914)和各种晚期实体恶性肿瘤(NCT02671435、NCT04349267)。NKG2A单抗与放疗联合应用还可使原本对放疗抵抗的肿瘤变为对治疗敏感<sup>[40]</sup>。

肿瘤免疫抑制微环境同样影响治疗性肿瘤疫苗的临床效果,其中的重要原因之一是疫苗虽然可以促进淋巴细胞浸润至肿瘤部位,但是免疫抑制性微环境的诸多抑制性因素导致到达TME的淋巴细胞面对肿瘤细胞却不能发挥有效的功能。HLA-E即是众多免疫抑制因素之一。TME高表达的HLA-E和肿瘤浸润CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞高表达的NKG2A,两者相互作用传递的抑制性信号严重削弱CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞两大抗肿瘤效应细胞的杀瘤活性。抗NKG2A抗体与肿瘤疫苗联合应用可显著增强肿瘤疫苗的治疗效果<sup>[10]</sup>。肿瘤浸润的NKG2A<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞表达CD103a,表型为CD45RO<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>KLRG1<sup>-</sup>,属于组织驻留的早期效应细胞。治疗性人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)肽疫苗可促进CD8<sup>+</sup>T细胞NKG2A表达上调及其向肿瘤中的浸润,使瘤内NKG2A<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞丰度大大增加,而用NKG2A抗体莫那利珠单抗阻断可明显恢复和增强CD8<sup>+</sup>T细胞的抗肿瘤能力。NKG2A抗体与HPV疫苗联合使用大大抑制了肿瘤的生长,并明显延长荷HPV<sup>+</sup>肿瘤小鼠的PFS,而单独使用莫那利珠单抗抑制NKG2A的治疗效果并不明显<sup>[10]</sup>。因此,靶向NKG2A的抗体可以增强由肿瘤疫苗诱导的抗肿瘤免疫疗效,NKG2A阻断抗体与肿瘤疫苗联用可以治疗多种肿瘤,有望成为改善治疗性肿瘤疫苗疗效的新策略。

### 3.2 下调NKG2A在免疫细胞的表达

下调NKG2A在免疫细胞表面的表达是削弱NKG2A-HLA-E抑制性信号、增强NK细胞和T细胞抗肿瘤能力的另一策略。

为了阻止肿瘤浸润NK细胞受到TME中NKG2A-HLA-E抑制性信号的影响,研究者<sup>[41-42]</sup>设计了一种NKG2A蛋白表达阻滞剂,其由抗NKG2A单链抗体片段与内质网滞留区域连接而成,其机制为一旦内源性NKG2A蛋白在内质网经核糖体翻译出来,它们将立即被抗NKG2A抗体片段“捕获”,使之滞留在内质网内而不能被运输到细胞表面,从而阻止NKG2A在细胞表面的表达。通过逆转录病毒体系将NKG2A蛋白表达阻滞剂转导至人外周血NK细胞中,几乎完全阻断NK细胞表面NKG2A的表达,但不影响其他受体的表达和NK细胞的扩增能力。的确,这种NKG2A<sup>mi1</sup>NK细胞相比于NKG2A<sup>+</sup>NK细胞对HLA-E<sup>+</sup>肿瘤细胞具有更高的杀伤效

率。而且, 通过内质网阻滞制备的NKG2A<sup>hi</sup>细胞比使用抗NKG2A抗体阻断策略具有更强的增强NK细胞抗肿瘤能力的效果, 在抑制肿瘤生长和延长荷瘤小鼠OS方面显示出明显优势<sup>[41-42]</sup>。

表1 以NKG2A单抗为ICI进行肿瘤免疫治疗的临床试验

编号	抗体或联用	适应证	试验阶段	发起者
NCT02331875	莫那利珠单抗	口腔鳞状细胞癌	I / II (终止)	Innate Pharma
NCT02459301	莫那利珠单抗	妇科恶性肿瘤	I (完成)	Canadian Cancer Trials Group
NCT02557516	莫那利珠单抗+伊布替尼	慢性淋巴细胞白血病	I / II (终止)	Innate Pharma
NCT02643550	莫那利珠单抗+西妥昔单抗	HNSCC	I / II (招募)	Innate Pharma
NCT02671435	莫那利珠单抗+度伐利尤单抗	晚期实体瘤	I / II (完成)	MedImmune LLC
NCT02921685	莫那利珠单抗	恶性血液肿瘤	I (招募)	Institut Paoli-Calmettes
NCT03088059	莫那利珠单抗+阿法替尼/帕博西尼(CDK抑制剂)/度伐利尤单抗/尼拉帕利/INCAGN01876(GITR单抗)	HNSCC	II (招募)	European Organisation for Research and Treatment of Cancer-EORTC
NCT03307941	莫那利珠单抗+奥沙利铂/5-FU/放疗/手术	食管腺癌, 胃食管腺癌, 食管鳞状细胞癌	I / II (退出)	Jules Bordet Institute
NCT03794544	莫那利珠单抗+度伐利尤单抗	NSCLC	II (招募)	Medimmune LLC
NCT03822351	莫那利珠单抗+度伐利尤单抗	NSCLC	II (进行中)	Medimmune LLC
NCT03833440	度伐利尤单抗+莫那利珠单抗/奥来鲁单抗/ceralasertib(ATR激酶抑制剂)	NSCLC	II (招募)	Assistance Publique Hopitaux De Marseille
NCT04145193	mFOLFOX6+度伐利尤单抗+莫那利珠单抗	微卫星稳定结直肠癌	II (撤回)	Medimmune LLC
NCT04307329	莫那利珠单抗+曲妥珠单抗	HER2 <sup>+</sup> 乳腺癌	II (进行中)	The Netherlands Cancer Institute
NCT04333914	GNS561(自噬抑制剂)+莫那利珠单抗+艾朵利单抗(抗C5aR单抗)	新冠肺炎晚期或转移性血液肿瘤或实体瘤	II (进行中)	Centre Leon Berard
NCT04349267	BMS-986315(抗NKG2A单抗)单用或与纳武单抗或西妥昔单抗联合	进展期实体瘤	I / II (招募)	Bristol-Myers Squibb
NCT04590963	莫那利珠单抗+西妥昔单抗	复发或转移性HNSCC	III(招募)	AstraZeneca
NCT04914351	HY-0102(抗NKG2A单抗)	局部进展或转移性实体瘤	I (尚未招募)	上海怀越生物
NCT05061550	度伐利尤单抗+化疗+奥来鲁单抗或莫那利珠单抗	NSCLC	II (招募)	AstraZeneca
NCT05162755	S095029(抗NKG2A Ab)+Sym021(抗PD-1单抗)/扎妥昔单抗	进展期实体瘤	I (招募)	ADIR
NCT05221840	度伐利尤单抗+奥来鲁单抗或度伐利尤单抗+莫那利珠单抗	NSCLC	III(招募)	AstraZeneca
NCT05414032	莫那利珠单抗+西妥昔单抗	局部晚期HNSCC	II (尚未招募)	University Health Network, Toronto

更多的研究致力于通过使用CRISPR/Cas9等基因编辑或RNA干扰技术来人工敲低NK细胞或T细胞表面免疫检查点分子的表达, 从而提高抗肿瘤免疫效应细胞抵抗肿瘤免疫抑制微环境的能力, 并应用于CAR-T细胞或CAR-NK细胞的设计策略。CRISPR/Cas9基因编辑技术能通过sgRNA导向序列特异性靶向DNA序列, 招募Cas9蛋白酶对DNA双链进行剪切, 引起DNA双链的断裂, 起到定点删除靶基因的作用。

目前已有多项研究使用该技术敲除T细胞表面的蛋白, 起到增强T细胞抗肿瘤的作用, 如CRISPR/Cas9介导的PD-1敲除可明显增强CAR-T细胞对肿瘤细胞的杀伤活性, 抑制肝癌和乳腺癌等实体肿瘤的生长, 预防复发<sup>[43-44]</sup>。通过CRISPR/Cas9或RNA干扰技术选择性敲除或敲低PD-1、TIGIT、TIM3或LAG3可明显增强CAR-T细胞的抗肿瘤效应和延长体内存活时间, 抑制荷瘤小鼠体内肿瘤生长, 延长小鼠OS<sup>[45-46]</sup>。同样的

策略亦应用于NK细胞或CAR-NK细胞的开发,利用RNA干扰或CRISPR/Cas9技术敲低NK细胞NKG2A的表达,可直接阻断其与配体HLA-E的结合。通过RNA干扰技术靶向沉默原代NK和T细胞表面NKG2A的表达,可明显增强NK细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞对肿瘤的杀伤活性<sup>[47]</sup>。通过CRISPR/Cas9技术敲低NK细胞NKG2A,显著增强NK细胞对多发性骨髓瘤细胞的杀伤<sup>[48]</sup>。总之,通过基因编辑或RNA干扰技术来人工靶向敲低NK细胞或T细胞表面NKG2A或联合靶向敲低关键的免疫检查点分子的表达,提高实体瘤抵抗肿瘤免疫微环境的抑制作用,将是细胞治疗领域研发的方向,已显示出较好的应用前景。

#### 4 问题与对策

近年来,ICI研究十分火热,尤其是针对PD-1/PD-L1或CTLA-4的单克隆抗体对转移性黑色素瘤、NSCLC、结直肠癌等肿瘤患者的治疗取得了令人瞩目的疗效。与经典的免疫检查点(如PD-1、CTLA-4、KIR、TIM-3、TIGIT和LAG-3等)相比,NKG2A阻断在临床肿瘤免疫治疗中具有其独特的优势。PD-1、CTLA-4等免疫检查点主要表达于肿瘤浸润的T细胞表面而在NK细胞表达相对较低,KIR主要表达在NK细胞表面,而NKG2A和TIGIT在肿瘤浸润的T细胞、NK细胞及NKT细胞表面均高表达,尤其是特异表达于肿瘤浸润的CD8<sup>+</sup>T细胞表面。因此,阻断PD-1或CTLA-4只能纠正T细胞耗竭,而阻断NKG2A和TIGIT不仅能逆转NK细胞的耗竭、激活NK细胞的抗肿瘤功能,亦能同时纠正T细胞和NKT细胞的耗竭,全面唤醒抗肿瘤效应细胞的杀瘤功能;而且阻断NKG2A和TIGIT对T细胞功能的激活依赖于NK细胞的存在和活化水平<sup>[14,49]</sup>。目前,抗NKG2A抗体在临床研究中已经显示出较好的安全性和耐受性。虽然单独使用抗NKG2A抗体似乎不如抗PD-1抗体有效,但是抗NKG2A抗体与其他ICI或其他治疗药物联合应用在临床试验和临床前研究中均显示出良好的前景<sup>[17,25,50]</sup>。特别是抗NKG2A单抗与抗PD-1单抗或西妥昔单抗联合治疗晚期实体瘤患者显示出令人鼓舞的效果<sup>[17,50]</sup>。值得关注的是,新冠肺炎患者(尤其是重症患者)表现为CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞数量减少和功能耗竭,尤其是耗竭的CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞均显示出CD94/NKG2A的表达增加,而在治疗后恢复的患者中,NK细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞的数目得以恢复,其NKG2A的表达也显著降低<sup>[51-52]</sup>,提示新冠肺炎患者免疫细胞的功能耗竭削弱了机体的抗病毒能力,抗NKG2A抗体莫那利珠单抗有望用于重症新冠肺炎患者的治疗以全面恢复淋巴细胞的抗病毒功能,恢复功能的CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞通过产生IFN- $\gamma$ 将

有助于抑制肺部中性粒细胞的募集和浸润,从而减轻肺损伤和细胞因子风暴<sup>[50-53]</sup>。NKG2A单抗莫那利珠单抗与自噬抑制剂GNS561或其他药物联合用于新冠肺炎的晚期或转移性血液肿瘤或实体瘤的治疗,已经开启II期临床试验(NCT04333914)。因此,NKG2A免疫检查点阻断疗法不仅仅应用于肿瘤治疗,而且在病毒感染等存在免疫细胞功能耗竭的疾病(如慢性HIV、HBV持续性感染等)中亦显示出极大的应用潜力和独特的优势。

尽管基于NKG2A的肿瘤免疫治疗展示出独特的应用前景,但是其临床治疗应用尚处于临床试验阶段,仍面临着诸多挑战,其有效性和响应持久性尚需要在更大规模的临床试验中进行验证<sup>[54-55]</sup>。单独使用抗NKG2A抗体作为ICI进行临床试验性治疗效果并不理想。莫那利珠单抗与西妥昔单抗或度伐利尤单抗或其他药物联合应用优于单药治疗,展示出一定疗效和良好应用前景,但是对联合治疗的持久响应性似乎不如PD-1疗法。将FOLFOX、度伐利尤单抗和莫那利珠单抗联合用于接受根治性手术的高风险微卫星稳定结直肠癌患者的更大规模的II期临床试验(NCT04145193)的结果并不理想,39例患者中只有3例有效,已撤回<sup>[17]</sup>。近日,Innate Pharma公司宣布和阿斯利康公司合作的莫那利珠单抗与西妥昔单抗联合治疗复发难治转移的HNSCC全球首个III期临床试验,因未能达到有效性终点而失败。尽管如此,阿斯利康公司仍将继续探索莫那利珠单抗对NSCLC患者的疗效,抗PD-L1单抗度伐利尤单抗与莫那利珠单抗或抗CD73单抗奥来鲁单抗联合正在进行不可切除的晚期NSCLC的III期临床试验(NCT05221840),结果已显示,与单用度伐利尤单抗组相比,度伐利尤单抗与莫那利珠单抗联合治疗明显提高了患者的ORR,且显著延长患者的PFS<sup>[37]</sup>。另一项最新研究<sup>[56]</sup>报告了NKG2A单抗作为ICI与PD-1/PD-L1抗体联合阻断在膀胱癌中的治疗价值,发现膀胱癌浸润的TIL含有一群NKG2A<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞具有T<sub>RM</sub>表型和组织驻留特征,尤其是能够以TCR非依赖的形式杀伤HLA-I类分子丢失的肿瘤细胞,从而克服大多数肿瘤通过丢失MHC-抗原提呈的免疫逃逸机制;而肿瘤高表达的HLA-E会抑制这群NKG2A<sup>+</sup>T细胞的功能,NKG2A阻断性抗体则可以逆转其抗肿瘤活性。由于抗原提呈功能的丢失也是肿瘤抵抗PD-1/PD-L1阻断疗法的机制,研究结果提示了NKG2A单抗与PD-1/PD-L1阻断联合可以克服对PD-1/PD-L1阻断疗法的抵抗,因而用于高表达HLA-E但MHC-I类抗原低表达的肿瘤类型患者的治疗具有潜在的应用价值<sup>[57]</sup>。将NKG2A抗体与其他疗法联用仍在探索中,包括与传统的放疗、化疗

药联用,以增强肿瘤本身的免疫原性,使免疫细胞能够有效识别肿瘤,提高ICI治疗的应答率;与吡咯2,3-双加氧酶抑制剂、TGF- $\beta$ 抗体、溶瘤病毒、CAR-T细胞或CAR-NK细胞疗法及治疗性肿瘤疫苗等新型的免疫疗法联用,刺激和活化免疫系统,促进DC成熟,抑制Treg细胞和MDSC的功能,逆转免疫抑制性的TME,期望在后续的不同组合和探索中有所突破,取得理想的疗效。

以NKG2A为靶点的肿瘤免疫治疗需深入探究NKG2A及其配体在肿瘤中的作用机制、表达特点、不同亚群及其分布,考虑到实体瘤的异质性,进行适应证的选择,根据其作用机制及信号通路特点选择作用互补的联合或序贯治疗策略,使以NKG2A为靶点的肿瘤免疫治疗发挥出其应有的潜力和价值<sup>[58-60]</sup>。新近研究<sup>[28,56]</sup>提示,相对于PD-1、LAG3和TIGIT,NKG2A和Tim-3为活化相对晚期阶段细胞的免疫检查点分子,合适的免疫检查点分子阻断疗法搭配在肿瘤发生发展的不同阶段应用,也许会取得更好的疗效。除作为免疫检查点的阻断治疗外,基于不同TME的特点,对CAR-T细胞或CAR-NK细胞等免疫效应细胞有针对性地进行NKG2A的单一或不同组合的联合阻断,以抵抗肿瘤免疫微环境的抑制作用,使进入实体瘤内部的效应细胞能够更有效地发挥作用,作为另一种对HLA-E高表达肿瘤类型的治疗策略,其前景可观<sup>[47-48]</sup>。

免疫检查点阻断治疗临床应用面临的问题之一是应答率较低,且不同类型肿瘤的应答率有较大差异。目前尚缺乏预测患者对NKG2A抗体或联合治疗疗效预测的标志物,但已有研究在探索NKG2A、HLA-E等的表达与其他临床指标联合能否作为NKG2A抗体等免疫检查点阻断治疗临床应答和预后的预测指标<sup>[61-63]</sup>,尚需进一步系统地研究与评价。因此,目前在对NKG2A抗体治疗进行安全和有效性评估的同时,亟需寻找能够有效预测治疗应答和预后、疗效评估的标志物,尤其是结合多个免疫学参数建立精确的免疫学评分,以提高预测和评估能力<sup>[64-65]</sup>。

## [参考文献]

- [1] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [2] ZHOU F, QIAO M, ZHOU C C. The cutting-edge progress of immune-checkpoint blockade in lung cancer[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(2): 279-293. DOI:10.1038/s41423-020-00577-5.
- [3] DE MIGUEL M, CALVO E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 326-333. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.004.
- [4] KIM K H, KIM H K, KIM H D, *et al.* PD-1 blockade-unresponsive human tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells are marked by loss of CD28 expression and rescued by IL-15[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(2): 385-397. DOI:10.1038/s41423-020-0427-6.
- [5] ZHANG X Q, HUANG Y, YANG X M. The complex role of PD-L1 in antitumor immunity: a recent update[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(8): 2067-2068. DOI:10.1038/s41423-021-00702-y.
- [6] ZHOU X, NI Y, LIANG X, *et al.* Mechanisms of tumor resistance to immune checkpoint blockade and combination strategies to overcome resistance[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 915094 [2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/361892837/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.915094.
- [7] ABUSHUKAIR H, ABABNEH O, ZAITOUN S, *et al.* Primary and secondary immune checkpoint inhibitors resistance in colorectal cancer: key mechanisms and ways to overcome resistance[J/OL]. *Cancer Treat Res Commun*, 2022, 33: 100643[2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786478/>. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100643.
- [8] SULLIVAN L C, CLEMENTS C S, BEDDOE T, *et al.* The heterodimeric assembly of the CD94-NKG2 receptor family and implications for human leukocyte antigen-E recognition[J]. *Immunity*, 2007, 27(6): 900-911. DOI:10.1016/j.immuni.2007.10.013.
- [9] SUN C, XU J, HUANG Q, *et al.* High NKG2A expression contributes to NK cell exhaustion and predicts a poor prognosis of patients with liver cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(1): e1264562[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283631/>. DOI:10.1080/2162402X.2016.1264562.
- [10] VAN MONTFOORT N, BORST L, KORRER M J, *et al.* NKG2A blockade potentiates CD8 T cell immunity induced by cancer vaccines[J/OL]. *Cell*, 2018, 175(7): 1744-1755. e15[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354585/>. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.028.
- [11] MUNARI E, QUATRINI L, CIANCAGLINI C, *et al.* Immunotherapy targeting inhibitory checkpoints: the role of NK and other innate lymphoid cells[J/OL]. *Semin Immunol*, 2022, 61-64: 101660[2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36370672/>. DOI:10.1016/j.smim.2022.101660.
- [12] PETRIE E J, CLEMENTS C S, LIN J, *et al.* CD94-NKG2A recognition of human leukocyte antigen (HLA)-E bound to an HLA class I leader sequence[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(3): 725-735. DOI:10.1084/jem.20072525.
- [13] HÒ G G T, CELIK A A, HUYN T, *et al.* NKG2A/CD94 is a new immune receptor for HLA-G and distinguishes amino acid differences in the HLA-G heavy chain[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4362[2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32575403/>. DOI:10.3390/ijms21124362.
- [14] WALTERS L C, ROZBESKY D, HARLOS K, *et al.* Primary and secondary functions of HLA-E are determined by stability and conformation of the peptide-bound complexes[J/OL]. *Cell Rep*, 2022, 39(11): 110959[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9380258/>. DOI:10.1016/j.celrep.2022.110959.
- [15] RUIBAL P, DERKSEN I, VAN WOLFSWINKEL M, *et al.* Thermal-exchange HLA-E multimers reveal specificity in HLA-E and NKG2A/CD94 complex interactions[J/OL]. *Immunology*, 2022, 2022: Online ahead of print[2022-10-06]. <https://doi.org/10.1111/imm.13591>. DOI: 10.1111/imm.13591.

- [16] ABD HAMID M, WANG R Z, YAO X, *et al.* Enriched HLA-E and CD94/NKG2A interaction limits antitumor CD8<sup>+</sup> tumor infiltrating T lymphocyte responses[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(8): 1293-1306. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0885.
- [17] BORST L, VAN DER BURG S H, VAN HALL T. The NKG2A-HLA-E axis as a novel checkpoint in the tumor microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(21): 5549-5556. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-2095.
- [18] BERTONE S, SCHIAVETTI F, BELLOMO R, *et al.* Transforming growth factor-beta-induced expression of CD94/NKG2A inhibitory receptors in human T lymphocytes[J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29(1): 23-29. DOI:10.1002/(SICI)1521-4141(199901)29:01<23:AID-IMMU23>3.0.CO;2-Y.
- [19] LI Q, CAI S, LI M, *et al.* Natural killer cell exhaustion in lung cancer[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107764[2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34022665/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107764.
- [20] MAMESSIER E, SYLVAIN A, THIBULT M L, *et al.* Human breast cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cell antitumor immunity[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3609-3622. DOI:10.1172/JCI45816.
- [21] CHEN Y Y, XIN Z W, HUANG L J, *et al.* CD8<sup>+</sup> T cells form the predominant subset of NKG2A<sup>+</sup> cells in human lung cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3002[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6979261/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.03002.
- [22] BOSSARD C, BÉZIEAU S, MATYSIAK-BUDNIK T, *et al.* HLA-E/β2 microglobulin overexpression in colorectal cancer is associated with recruitment of inhibitory immune cells and tumor progression[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(4): 855-863. DOI: 10.1002/ijc.26453.
- [23] DE KRUIJF E M, SAJET A, VAN NES J G, *et al.* HLA-E and HLA-G expression in classical HLA class I-negative tumors is of prognostic value for clinical outcome of early breast cancer patients[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7452-7459. DOI:10.4049/jimmunol.1002629.
- [24] HIRAOKA N, INO Y, HORI S, *et al.* Expression of classical human leukocyte antigen class I antigens, HLA-E and HLA-G, is adversely prognostic in pancreatic cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(8):3057-3070. DOI:10.1111/cas.14514.
- [25] DUCOIN K, OGER R, BILONDA MUTALA L, *et al.* Targeting NKG2A to boost anti-tumor CD8 T-cell responses in human colorectal cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2046931[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920231/>. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2046931.
- [26] EUGÈNE J, JOUAND N, DUCOIN K, *et al.* The inhibitory receptor CD94/NKG2A on CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a promising new druggable immune checkpoint in the context of HLA-E/β2m overexpression[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(3): 468-482. DOI:10.1038/s41379-019-0322-9.
- [27] 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/OL]. *Cell*, 2018, 175(7): 1731-1743. e13[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6292840/>. DOI:10.1016/j.cell.2018.10.014.
- [28] BORST L, SLUIJTER M, STURM G, *et al.* NKG2A is a late immune checkpoint on CD8 T cells and marks repeated stimulation and cell division[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(4): 688-704. DOI: 10.1002/ijc.33859.
- [29] GUO X Y, ZHANG Y Y, ZHENG L T, *et al.* Global characterization of T cells in non-small-cell lung cancer by single-cell sequencing[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 978-985. DOI:10.1038/s41591-018-0045-3.
- [30] SAVAS P, VIRASSAMY B, YE C Z, *et al.* Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 986-993. DOI:10.1038/s41591-018-0078-7.
- [31] RUGGERI L, URBANI E, ANDRÉ P, *et al.* Effects of anti-NKG2A antibody administration on leukemia and normal hematopoietic cells [J]. *Haematologica*, 2016, 101(5): 626-633. DOI:10.3324/haematol.2015.135301.
- [32] MCWILLIAMS E M, MELE J M, CHENEY C, *et al.* Therapeutic CD94/NKG2A blockade improves natural killer cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(10): e1226720[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087289/>. DOI:10.1080/2162402X.2016.1226720.
- [33] TINKER A V, HIRTE H W, PROVENCHER D, *et al.* Dose-ranging and cohort-expansion study of monalizumab (IPH2201) in patients with advanced gynecologic malignancies: a trial of the Canadian cancer trials group (CCTG): IND221[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20): 6052-6060. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0298.
- [34] GALOT R, LE TOURNEAU C, SAADA-BOUZID E, *et al.* A phase II study of monalizumab in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: the I I cohort of the EORTC-HNCG-1559 UPSTREAM trial[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2021, 158: 17-26[2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638090/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.09.003.
- [35] VAN HALL T, ANDRÉ P, HOROWITZ A, *et al.* Monalizumab: inhibiting the novel immune checkpoint NKG2A[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 263[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6798508/>. DOI:10.1186/s40425-019-0761-3.
- [36] CHO M, BENDELL J C, HAN S W, *et al.* Durvalumab + monalizumab, mFOLFOX6, and bevacizumab in patients (pts) with metastatic microsatellite-stable colorectal cancer (MSS-CRC) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v490-v491. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419594133>. DOI:10.1093/annonc/mdz253.027.
- [37] HERBST R S, MAJEM M, BARLESI F, *et al.* COAST: an open-label, phase II, multidrug platform study of durvalumab alone or in combination with oleclumab or monalizumab in patients with unresectable, stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29): 3383-3393. DOI:10.1200/JCO.22.00227.
- [38] CREELAN B C, ANTONIA S J. The NKG2A immune checkpoint - a new direction in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(5): 277-278. DOI:10.1038/s41571-019-0182-8.
- [39] COLEVAS D A, MISIUKIEWICZ K, PEARSON A T, *et al.* 123MO Monalizumab, cetuximab and durvalumab in first-line treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): a phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1432. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753421046780>. DOI:10.1016/j.annonc.2021.10.142.
- [40] BATTAGLIA N G, MURPHY J D, UCCELLO T P, *et al.* Combination of NKG2A and PD-1 blockade improves radiotherapy response in radioresistant tumors[J/OL]. *J Immunol*, 2022, 209(3): 629-640. DOI:

- 10.4049/jimmunol.2100044.
- [41] KAMIYA T, SEOW S V, WONG D, *et al.* Blocking expression of inhibitory receptor NKG2A overcomes tumor resistance to NK cells[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 2094-2106. DOI:10.1172/JCI123955.
- [42] CICHOCKI F, MILLER J S. Setting traps for NKG2A gives NK cell immunotherapy a fighting chance[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 1839-1841. DOI:10.1172/JCI128480.
- [43] GUO X L, JIANG H, SHI B Z, *et al.* Disruption of PD-1 enhanced the anti-tumor activity of chimeric antigen receptor T cells against hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1118[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174208/>. DOI:10.3389/fphar.2018.01118.
- [44] HU W H, ZI Z G, JIN Y L, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated PD-1 disruption enhances human mesothelin-targeted CAR T cell effector functions[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(3): 365-377. DOI:10.1007/s00262-018-2281-2.
- [45] CIRAOLO E, ALTHOFF S, RUB J, *et al.* Simultaneous genetic ablation of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in CD8 T cells delays tumor growth and improves survival outcome[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3207[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8955581/>. DOI:10.3390/ijms23063207.
- [46] LEE Y H, LEE H J, KIM H C, *et al.* PD-1 and TIGIT downregulation distinctly affect the effector and early memory phenotypes of CD19-targeting CAR T cells[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2): 579-592. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.10.004.
- [47] FIGUEIREDO C, SELTSAM A, BLASCZYK R. Permanent silencing of NKG2A expression for cell-based therapeutics[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2009, 87(2): 199-210. DOI:10.1007/s00109-008-0417-0.
- [48] BEXTE T, ALZUBI J, REINDL L M, *et al.* CRISPR-Cas9 based gene editing of the immune checkpoint NKG2A enhances NK cell mediated cytotoxicity against multiple myeloma[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2081415[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9176243/>. DOI:10.1080/2162402X.2022.2081415.
- [49] ZHANG Q, BI J C, ZHENG X D, *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. DOI: 10.1038/s41590-018-0132-0.
- [50] WANG X T, XIONG H B, NING Z C. Implications of NKG2A in immunity and immune-mediated diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 960852[2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36032104/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.960852.
- [51] ZHENG M J, GAO Y, WANG G, *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(5): 533-535. DOI:10.1038/s41423-020-0402-2.
- [52] YAQINUDDIN A, KASHIR J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents[J/OL]. *Med Hypotheses*, 2020, 140: 109777[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194824/>. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109777.
- [53] ANTONIOLI L, FORNAI M, PELLEGRINI C, *et al.* NKG2A and COVID-19: another brick in the wall[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(6): 672-674. DOI:10.1038/s41423-020-0450-7.
- [54] 顾炎, 曹雪涛. 肿瘤免疫与免疫治疗: 机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 1-10. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.001.
- [55] 刘莎莎, 田水贵, 张毅. 免疫细胞疗法在实体瘤治疗中的挑战与对策[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(9): 781-790. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.001.
- [56] SALOMÉ B, SFAKIANOS J P, RANTI D, *et al.* NKG2A and HLA-E define an alternative immune checkpoint axis in bladder cancer [J/OL]. *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 1027-1043.e9[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9479122/>. DOI:10.1016/j.ccell.2022.08.005.
- [57] LEE J H, SHKLOVSKAYA E, LIM S Y, *et al.* Transcriptional downregulation of MHC class I and melanoma de-differentiation in resistance to PD-1 inhibition[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1897 [2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171183/>. DOI:10.1038/s41467-020-15726-7.
- [58] ALFARRA H, WEIR J, GRIEVE S, *et al.* Targeting NK cell inhibitory receptors for precision multiple myeloma immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575609[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7693637/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.575609.
- [59] ZHANG C, LIU Y X. Targeting NK cell checkpoint receptors or molecules for cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1295[2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714324/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.01295.
- [60] PESCE S, TRABANELLI S, DI VITO C, *et al.* Cancer immunotherapy by blocking immune checkpoints on innate lymphocytes[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3504[2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255582/>. DOI:10.3390/cancers12123504.
- [61] XU Z Y, YIN J Y, SUN Q, *et al.* The prognostic role of NKG2A expression for patients with chronic myeloid leukemia after treatment discontinuation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(11): 2616-2626. DOI:10.1080/10428194.2022.2090549.
- [62] YAN S, ZENG H, JIN K F, *et al.* NKG2A and PD-L1 expression panel predicts clinical benefits from adjuvant chemotherapy and PD-L1 blockade in muscle-invasive bladder cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004569[2022-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9073407/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-004569.
- [63] MORINAGA T, IWATSUKI M, YAMASHITA K, *et al.* Evaluation of HLA-E expression combined with natural killer cell status as a prognostic factor for advanced gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(8): 4951-4960. DOI:10.1245/s10434-022-11665-3.
- [64] BRUNI D, ANGELL H K, GALON J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11): 662-680. DOI:10.1038/s41568-020-0285-7.
- [65] ANAGNOSTOU V, LANDON B V, MEDINA J E, *et al.* Translating the evolving molecular landscape of tumors to biomarkers of response for cancer immunotherapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(670): eabo3958[2022-10-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36350985/>. DOI:10.1126/scitranslmed.abo3958.

[收稿日期] 2022-10-08

[修回日期] 2022-12-11

[本文编辑] 党瑞山, 沈志超