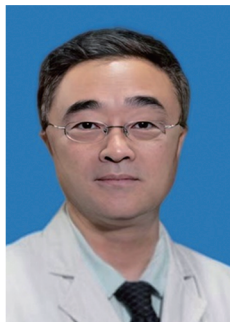


DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.001

· 专家论坛 ·

间皮素靶向药物用于肿瘤免疫治疗的机遇与挑战

王颖, 刘宝瑞(南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心暨南京大学临床肿瘤研究所, 江苏 南京 210008)



刘宝瑞 博士、教授、主任医师、博士研究生导师, 现任南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤医学中心主任、免疫治疗中心主任、南京大学临床肿瘤研究所所长, 中国临床肿瘤学会胃癌专家委员会副主任委员、江苏省抗癌协会整合肿瘤分会主任委员等, 中国抗癌协会整合肿瘤学分会前任主任委员、江苏省医学会肿瘤化疗与生物治疗分会前任主任委员。享受国务院政府特殊津贴专家, 中国医师奖获得者、江苏省突出贡献专家。主要从事疑难性肿瘤的个体化药物治疗及靶向免疫治疗。以第一作者或通信作者身份在 *J Nat Cancer Inst*, *J Clin Invest*, *J Clin Oncol*, *Nat Commun*, *Adv Funct Mater*, *Biomaterials* 等学术期刊发表 SCI 论文 200 余篇。主持科技部重大专项、国家自然科学基金 10 项(含国际合作研究重大项目和重点项目各 1 项)等多项研究课题, 先后获江苏省科学技术一等奖等 40 项科技奖, 获 16 项国家发明专利授权, 主编 *Personalized Management of Gastric Cancer* 等学术专著 5 部。

[摘要] 肿瘤免疫治疗是一种新兴且发展前景广阔的治疗模式。间皮素是一种细胞表面膜蛋白, 通过糖基化磷脂酰肌醇锚定在细胞膜上。间皮素在多种恶性实体肿瘤及血液恶性肿瘤中呈高表达, 在少数正常组织的间皮细胞中呈低表达, 是一个有潜力的肿瘤免疫治疗靶点。间皮素的高表达与患者不良预后密切相关, 可溶性间皮素已成为多种肿瘤的诊断性生物标志物。应用抗体药物偶联物和 CAR-T 细胞治疗等免疫治疗策略, 针对间皮素阳性实体瘤进行转化研究并取得了初步进展。本文对间皮素的结构、体内分布、生物学功能、肿瘤细胞内信号传导机制及其作用、基于核素的靶向成像与治疗策略、抗体偶联药物和 CAR-T 细胞的治疗策略, 以及面临的挑战进行系统阐述, 为进一步探索以间皮素为靶点的免疫治疗提供新思路。

[关键词] 间皮素; 肿瘤; 免疫治疗; 靶向治疗

[中图分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 09-0841-08

Tumor immunotherapy with mesothelin-targeted drugs: opportunities and challenges

WANG Ying, LIU Baorui (Oncology Center, Gulou Hospital, Medical College of Nanjing University & Institute of Clinical Oncology, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] Tumor immunotherapy is an emerging and promising therapeutic modality. Mesothelin, a cell surface membrane protein anchored by glycosylated phosphatidylinositol, is highly expressed in a variety of malignant solid tumors and hematological malignancies, but lowly expressed in the mesothelial cells of a few normal tissues, making it a promising target for tumor immunotherapy. High mesothelin expression is closely associated with poor prognosis patients, and soluble mesothelin has become a diagnostic biomarker for a variety of tumors. Immunotherapeutic strategies, such as antibody-drug conjugates and CAR-T cell therapy, are undergoing translational research for mesothelin-positive solid tumors, achieving preliminary progress. This paper systematically describes the structure, *in vivo* distribution, biological functions, and intracellular signaling mechanisms of mesothelin in tumor cells. It also covers targeted imaging and therapeutic strategies based on nuclides, antibody-drug conjugates and CAR-T cells, along with the associated challenges. These insights provide a new perspective for further exploration of mesothelin-targeted immunotherapies.

[Key words] mesothelin; tumor; immunotherapy; targeted therapy

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(9): 841-848. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.001]

间皮素(mesothelin, MSLN)是一种细胞表面肿瘤分化抗原^[1], 在少数器官与组织的间皮细胞中呈低表达, 而在多种实体瘤以及急性髓系白血病等血液恶性肿瘤中呈高表达, 且与患者不良预后密切相关^[2-4]。间皮素的特异性分布和差异性过表达使其成

为肿瘤免疫治疗的一个理想靶点。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No. 82272811)

[作者简介] 王颖(1997—), 女, 博士生, 主要从事肿瘤免疫治疗的研究。E-mail: yvonnewang29@163.com

[通信作者] 刘宝瑞, E-mail: baorui.liu@nju.edu.cn

1 间皮素的结构特征

间皮素基因编码一个相对分子质量为71 000的前体蛋白,由628个氨基酸残基组成。该前体蛋白在第295位的精氨酸处经弗林蛋白酶加工后分裂,释放出两种蛋白质产物:巨核细胞增强因子(megakaryocyte potentiating factor, MPF)和间皮素。源自前体蛋白N末端的MPF是一个相对分子质量为31 000的可溶性蛋白,被释放进入血清,具有刺激骨髓巨核细胞集落形成的活性作用。而产生于前体蛋白的C末端的间皮素是一种膜结合蛋白,通过糖基化磷脂酰肌醇(glycosylated phosphatidylinositol, GPI)锚定在细胞膜上,相对分子质量为40 000,包含一个癌抗原125(cancer antigen 125, CA125)/黏蛋白16(mucin16, MUC16)结合位点^[1,5]。

间皮素在细胞膜近端区域存在蛋白酶切割位点,因此在蛋白酶的作用下,间皮素会发生水解,从肿瘤细胞表面脱落,产生可溶性间皮素相关肽(soluble mesothelin-related peptide, SMRP)。间皮素可以在不同的细胞外位点被切割,肿瘤细胞表面的间皮素至少存在7个膜近端的蛋白酶切割位点,目前已鉴定出参与间皮素脱落的蛋白酶包括去整合素金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10)、肿瘤坏死因子 α 转换酶(TNF- α converting enzyme, TACE)、 β -位点淀粉样前体蛋白裂解酶1(beta-site APP cleaving enzyme 1, BACE1)、BACE2和基质金属蛋白酶15(membrane-type matrix metalloproteinase 15, MMP-15)等^[6-7]。间皮素脱落使SMRP的水平在肿瘤患者的血液、胸腔积液和腹腔积液等体液中升高,因此SMRP被认为是恶性间皮瘤和卵巢癌患者的诊断性血清肿瘤生物标志物,并且具有成为治疗靶点的潜力^[8]。

2 间皮素的体内分布与生物学功能

间皮素在正常组织中的表达较低,主要分布于非危及生命的器官与组织,如扁桃体、胸腺、精囊、输卵管、子宫和胎盘的上皮细胞中。然而,在多种人类肿瘤中,间皮素的表达水平明显增加,包括间皮瘤(85%~90%)、胰腺癌(80%~85%)、卵巢癌(60%~65%)、肺癌(60%~65%)、胆管癌(60%~65%)、胃癌(50%~55%)、结肠癌(40%~45%)、食管癌(35%~40%)、乳腺癌(25%~30%)和子宫内膜癌(20%~25%)等^[2-3]。这种在健康组织低表达、在广泛的肿瘤组织特异性高表达的特点使得间皮素成为肿瘤免疫治疗的潜在靶点。目前,国内外尚无靶向间皮素的抗肿瘤药物获批上市,但已在多种实体瘤中研发了以间

皮素为靶点的抗癌疗法并在临床前和临床试验中进行评估,包括单克隆抗体、抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)、免疫毒素、肿瘤疫苗、CAR-T细胞、CAR-NK细胞等^[5, 9-11]。

间皮素在正常组织中的生理功能尚未明确。对间皮素基因敲除小鼠模型的研究^[12]表明,间皮素不是小鼠生长发育所必不可少的,因为间皮素缺失并未影响小鼠的正常发育和繁殖能力。但是与野生型小鼠相比,间皮素基因敲除小鼠腹腔内肿瘤细胞的生长受到抑制^[13-14],这种抑制作用可以通过补充间皮素蛋白或MPF来减轻^[13],表明间皮素可能促进体内肿瘤细胞的生长和转移。

3 间皮素在肿瘤细胞信号传导中的作用

间皮素在恶性肿瘤的发生发展以及预后中发挥重要作用。间皮素既可以通过GPI结构域来直接激活细胞内途径,也可以通过与受体CA125/MUC16之间的相互作用来激活下游信号通路^[1],促进肿瘤细胞的黏附和增殖、局部侵袭和转移、抗凋亡以及肿瘤化疗耐药^[1,5]。

间皮素过表达会激活细胞内NF- κ B、ERK1/2和Akt等信号通路,进而诱导MMP-7和MMP-9的表达,促进肿瘤细胞的黏附和增殖^[15-16]。在胰腺癌细胞中,间皮素过表达导致NF- κ B信号通路的持续激活以及IL-6表达升高,激活转录蛋白STAT3,进一步导致细胞周期蛋白E(cyclin E)和周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)的表达量增高,加速细胞周期进程,促进肿瘤细胞增殖^[17]。另外,在人类卵巢癌细胞模型中,间皮素过表达通过ERK1/2、Akt和JNK信号通路诱导MMP-7的表达,增强了卵巢癌细胞的迁移和侵袭^[16]。此外,ERK1/2、Akt信号通路抑制了促凋亡家族蛋白BIM、BAD和BAX的表达,并促进了抗凋亡蛋白Bcl-x1和Bcl-2的表达,通过抑制肿瘤细胞凋亡,提高了肿瘤细胞的存活率^[18]。

CA125/MUC16是黏蛋白家族的一员,在卵巢癌和恶性间皮瘤中广泛表达^[19-20]。体外实验发现,CA125/MUC16和间皮素之间的相互作用可介导异型淋巴细胞间的黏附,是卵巢肿瘤腹膜转移扩散的潜在机制^[19-21]。CA125/MUC16与间皮素的结合可通过SGK3/FOXO3信号通路下调WNT信号通路抑制剂(Dickkopf-related protein 1, DKK1),进而促进肿瘤迁移。阻断CA125/MUC16和间皮素结合能够恢复DKK1水平并防止卵巢癌转移^[22-23]。

间皮素还可以增加肿瘤细胞对化疗的耐药^[24-25]。卵巢癌患者对化疗的敏感性 with 间皮素表达水平密切

相关,耐药患者的间皮素表达显著增高,而下调间皮素表达提高了卵巢癌耐药细胞株对化疗的敏感性,在一定程度上逆转了化疗耐药。此外,间皮素可以通过同时激活ERK1/2和Akt两个信号通路来阻断紫杉醇诱导的细胞凋亡^[23]。

4 基于核素的间皮素靶向成像与治疗策略

由于间皮素在肿瘤组织中高表达,而在少数正常组织中低表达,因此以间皮素作为实体瘤的成像与治疗应用靶标有助于减少非特异性不良反应。这种肿瘤特异性分布使得间皮素成为肿瘤诊断性成像和靶向治疗的候选靶点,有望在肿瘤早期诊断及预后评价中发挥重要作用。

正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)是一种无创、高灵敏度的定量断层扫描显像技术。利用具有肿瘤靶向性的生物大分子作为载体,如单克隆抗体或类抗体蛋白,与放射性核素偶联所构建的免疫PET(ImmunoPET)显像探针广泛应用于间皮素阳性肿瘤的示踪^[26-33]。以间皮素为靶点的核素显像技术在恶性肿瘤的早期诊断、分期、治疗监测和疗效评估等方面展现出了巨大的潜力。

单克隆抗体K1是首个能够结合间皮素的抗体,由CHANG等^[34]从小鼠卵巢癌模型中分离并进行了表征。HASSAN等^[35]通过放射性核素¹¹¹In标记K1,研究其在间皮素阳性和间皮素阴性荷瘤鼠体内的生物分布。研究结果显示,K1能够被高表达间皮素的肿瘤细胞特异性摄取,表现出良好的肿瘤靶向性与特异性。随后,LINDENBERG等^[33]对另一个靶向间皮素、具有高亲和力的人源化单克隆抗体amatuximab(又名MORAb-009)进行放射性核素标记的研究,通过I期临床研究(NCT0152132572和NCT0141345173)评估¹¹¹In-amatuximab的体内分布与安全性。这是首个抗间皮素抗体在人体肿瘤分布的研究,结果显示,间皮瘤和胰腺癌患者的原发肿瘤组织和转移灶对¹¹¹In-amatuximab都具有明显摄取,其中间皮瘤的摄取更高。除此之外,在肝、肾、脾和心等器官中也观察到了¹¹¹In-Amatuximab的生理性摄取性。

⁸⁹Zr作为肿瘤内化靶标PET成像的首选放射性核素,因其长半衰期而备受青睐。⁸⁹Zr被细胞内化后,可以在靶组织中残留,使肿瘤与正常组织的对比度随时间推移而增加。人源化IgG1抗间皮素单克隆抗体h7D9.v3(α MSLN)是通过杂交瘤技术和ELISA筛选获得的高亲和力抗体^[31],也被称为MMOT0530A。LAMBERTS等^[32]用⁸⁹Zr标记了MMOT0530A,在胰腺癌或铂类耐药卵巢癌患者中进行全身PET成像,评估了MMOT0530A抗体的肿瘤摄取、全身分布和器官药代动

力学。在肿瘤原发灶和转移灶都观察到了⁸⁹Zr-MMOT0530A的特异性摄取,与CT检查结果相符合。该研究对胰腺癌和卵巢癌病灶及抗体在全身的分布情况实现了可视化,进一步指导了基于MMOT0530A的ADC药物的个体化治疗方案^[31-32]。此外,⁸⁹Zr标记也被用于评估相对分子质量更小、肿瘤穿透能力更佳的新型靶向药物,如抗体结构域、纳米抗体等^[36-39]。

放射性核素不仅可用于恶性肿瘤的诊断性显像,还可用于精准靶向内照射治疗。靶向 α 治疗(targeted alpha therapy, TAT)是指通过合适的靶向载体将发射 α 粒子的放射性核素递送到肿瘤组织。由于其能量高、射程短, α 射线能对肿瘤细胞进行选择性的辐照,同时最大限度地减少对周围健康组织的毒性^[28]。德国拜尔公司的科研团队^[30]研发了首个用于治疗间皮素阳性实体瘤的靶向钍偶联物BAY2287411,由靶向间皮素的人源化IgG1单克隆抗体anetumab、发射高能 α 粒子的钍-227(²²⁷Th, $t_{1/2}$ = 18.7 d)及螯合剂组成。研究发现,BAY2287411通过诱导双链DNA断裂、增加氧化应激、G2-M细胞周期阻滞及激活凋亡和坏死途径,产生强大的细胞毒性,同时在动物模型中表现出良好的耐受性。此外,BAY2287411还可以诱导免疫原性细胞死亡,使免疫原性细胞死亡标志物上调。BAY2287411能够特异性地靶向肿瘤组织,在异种移植瘤小鼠模型中表现出良好的抗肿瘤活性,延长了肺转移模型小鼠的生存期。该研究为BAY2287411在间皮素阳性间皮瘤和卵巢癌患者中进行的I期临床试验(NCT03507452)提供了临床前数据支撑。此外,进一步研究表明,对⁸⁹Zr-anetumab进行PET成像来研究其肿瘤摄取和生物学分布,可以为评估²²⁷Th-anetumab治疗过程中的肿瘤摄取、生物学分布以及抗肿瘤活性提供参考^[29, 40]。

基于间皮素的肿瘤特异性分布,以抗间皮素抗体为载体的ImmunoPET得到了快速发展,并且,越来越多新的抗体片段或纳米抗体相继被研发出来^[36-39, 41],用于进一步改善ImmunoPET的显像效果。ImmunoPET技术结合了PET的高灵敏度和抗体的靶向特异性,在间皮素阳性肿瘤的精准诊断和治疗中发挥着日益重要的作用。此外,ImmunoPET还可用于评估ADC药物的内化特性、药代动力学特征和连接子稳定性等信息,进一步指导ADC药物的开发,加速候选药物从临床前研究向临床研究的推进。

5 靶向间皮素的ADC治疗策略

间皮素的肿瘤特异性表达使其成为以精准递送为特点的ADC的潜在靶点。ADC是将特异性靶向肿瘤抗原的单克隆抗体通过连接子与高效抗肿瘤毒素相

连,实现抗体的高度选择性与药物的抗肿瘤活性合二为一的新型肿瘤精准靶向治疗策略^[27],也被形象地比喻为“魔法子弹”。然而,间皮素靶向ADC药物的研发可谓是机遇与挑战并存。目前,间皮素靶向ADC药物的开发主要集中在卵巢癌、间皮瘤、非小细胞肺癌、胰腺癌、胃癌和乳腺癌等恶性实体瘤中^[42-44]。

Anetumab ravtansine(也被称为BAY94-9343)是目前进展最快的间皮素靶向ADC药物研发项目,由Anetumab与微管抑制剂美登素(maytansine)DM4偶联而成,平均药物-抗体比值(drug-antibody ratio, DAR)为3.2^[11]。BAY94-9343与表达间皮素的肿瘤细胞结合并被内化,可裂解连接子在溶酶体内被降解,释放出有效载荷DM4,诱导细胞周期停滞和细胞凋亡,同时产生旁观者效应。BAY94-9343的治疗效果与间皮素的表达水平密切相关。研究^[45]发现,在分别具有高、中或低水平间皮素表达的异种移植瘤模型中,间皮素表达水平越高,对BAY94-9343的反应性越好。在一项摸索剂量的I期临床试验^[11](NCT01439152)中,BAY94-9343在包括胰腺癌在内的间皮素表达肿瘤患者中均显示出良好的安全性和抗肿瘤活性,目前正在开展针对胰腺癌的II期临床试验。

除了Anetumab ravtansine以外,间皮素靶向ADC还包括DMOT4039A、BMS-986148、RC88和HBM9033等。DMOT4039A是由 α MSLN与微管蛋白抑制剂单甲基澳瑞他汀E(monomethyl auristatin E, MMAE)通过蛋白酶可裂解连接子偶联而成的ADC药物,平均DAR值约为3.5^[31, 45]。DMOT4039A在体内、外实验中均表现出了高效的抗肿瘤活性^[44]。在一项I期临床研究中,DMOT4039A在胰腺癌患者中的疾病控制率达55%,在卵巢癌患者中实现了38%的客观缓解率^[46]。BMS-986148通过可裂解连接子将烷基化剂杜卡霉素偶联到间皮素抗体上,在被靶细胞内化后引起细胞死亡。BMS-986148单药或联合纳武利尤单抗针对晚期实体瘤患者的I/IIa期临床试验(NCT02341625)初步观察到了BMS-986148和纳武利尤单抗联用的抗肿瘤活性,但13%的患者因治疗相关不良反应而停药^[47]。

RC88和HBM9033是由中国企业荣昌生物制药旗下的诺纳生物研发的两款间皮素靶向ADC。RC88通过荣昌生物自主研发的创新桥接(thiel-bridge)偶联技术实现了间皮素抗体和MMAE(monomethyl auristatin E)的偶联^[48]。I期临床试验(NCT05508334)初步结果显示,RC88单药在间皮素阳性实体瘤患者中表现出了抗肿瘤活性和可控的安全性。据荣昌生物官网公布(<https://www.remegen.cn/index.php?v=listing&cid=44>),RC88用于治疗铂类耐药复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌和原

发性腹膜癌患者的II期临床试验申请已获得美国FDA许可,将在美国、中国、欧盟等多个国家和地区开展国际多中心临床研究。此外,作为一款ADC,RC88能诱导免疫原性细胞死亡的发生,与PD-1/PD-L1抑制剂联用,能进一步增强免疫反应,协同产生更强的抗肿瘤作用。RC88联合PD-1抑制剂信迪利单抗治疗间皮素阳性晚期恶性实体瘤患者的I/IIa期临床研究已获批,将进一步评价RC88联合PD-1抑制剂的安全性、耐受性和初步疗效(NCT05804526)。

与其他间皮素靶向ADC不同,HBM9033的间皮素靶向抗体可保持与膜结合型间皮素的强结合能力和内化特征,同时最大限度地减少与游离型SMRP的结合。据宜联生物官网介绍,HBM9033通过偶联生物新型ADC技术平台Tumor Microenvironment Activable Linker-payload(TMALIN®)偶联了新一代拓扑异构酶抑制剂。基于该偶联技术,HBM9033在胞外肿瘤微环境中也可以发生裂解释放有效载荷,进一步提高了ADC的治疗窗。独特的抗体和连接子有效载荷的设计使HBM9033在不同间皮素表达水平的临床前肿瘤模型研究中展现出卓越的疗效和安全性。目前,一项I期临床研究正在评估HBM9033在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性(NCT06466187)。

6 靶向间皮素的CAR-T细胞治疗策略

CAR-T细胞是经过基因工程技术改造的T细胞,其表达能识别靶细胞的CAR分子,从而使T细胞能够特异性识别并高效杀伤表达相应抗原的肿瘤细胞^[49-51]。在过去的5年里,以间皮素为靶点的CAR-T细胞疗法快速发展,大多数针对间皮素的新注册临床试验都与CAR-T细胞有关。迄今为止,CAR-T细胞疗法治疗间皮素阳性实体瘤的临床试验已经取得了初步进展并表现出了良好的安全性,但其在临床上的疗效依然受到许多体内、外因素的限制。

为了克服CAR-T细胞肿瘤浸润不足、肿瘤抗原逃逸和脱靶毒性等难题,伊利诺伊大学芝加哥分校的刘颖教授团队^[52]构建了一个具有生物降解和生物相容性的环形螺旋颗粒(toroidal-spiral particle, TSP)递送平台。TSP递送平台可以精确控制不同物质的递送速度,实现细胞的原位扩增和局部输送。通过TSP递送平台共递送靶向间皮素的CAR-T细胞和细胞因子IL-2,实现了细胞因子和细胞的持续释放,同时能保持CAR-T细胞的高活性,对肿瘤的生长显示出更有效的抑制作用。该递送平台还改善了CAR-T细胞在肿瘤组织中的浸润,减少了PD-1等免疫耗竭标志物的表达,从而引发了更有效的抗肿瘤作用。

CAR-T 细胞联合PD-1 抑制剂已经被证明能产生协同作用,提高对实体瘤的疗效^[53-55]。为了进一步提高间皮素靶向CAR-T 细胞的治疗效果,纪念斯隆-凯特琳癌症中心的研究团队^[56]设计了一种能自分泌PD-1 阻断性单链抗体的间皮素靶向CAR-T 细胞,其疗效不逊于CAR-T 细胞和PD-1 抑制剂联合治疗,还避免了与免疫检查点抑制剂相关的全身毒性。在此基础上,上海细胞治疗集团的研究团队^[57]通过非病毒载体转基因技术设计了一种自分泌PD-1 纳米抗体的间皮素靶向CAR-T(α PD1-mesoCAR-T)细胞,在一项 I 期临床试验中与阿帕替尼联合用于治疗晚期卵巢癌(NCT03615313)。 α PD1-mesoCAR-T 细胞兼具免疫检查点抑制剂和CAR-T 细胞疗法的双重作用,能原位激活残留的肿瘤特异性T 细胞,增加内源性T 细胞的抗肿瘤杀伤效应,通过改变肿瘤局部微环境来改善CAR-T 对实体瘤的治疗疗效。

7 靶向间皮素的肿瘤治疗面临的挑战和应对策略

肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigen, TSA)是肿瘤免疫治疗的理想靶标,因为TSA 只在肿瘤细胞表面表达。然而,实际可用于靶向实体瘤的TSA 很少,因为大多数肿瘤抗原都不具备严格的肿瘤特异性,在正常组织中也有表达,被称为肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)^[58]。而间皮素由于仅在少数正常组织上表达,成为一个很有前途的肿瘤免疫治疗候选药物靶点。

尽管近年来以间皮素为靶点的药物研发在临床前或临床试验中取得了一些成果,靶向间皮素的肿瘤免疫治疗策略仍然面临着许多挑战。即使间皮素在正常组织的表达有限,以间皮素为靶点的CAR-T 细胞在靶向杀伤肿瘤细胞的同时,也可能杀伤表达间皮素的正常细胞,从而导致脱靶毒性。根据之前已发布的间皮素靶向的CAR-T 细胞临床试验结果来看,没有观察到明显的脱靶毒性^[59]。但是,2023 年6 月宾夕法尼亚大学ANDREW 等^[60]报道了一项间皮素靶向CAR-T 细胞在 I 期临床剂量递增试验(NCT03054298)过程中发生的不良反应,两名患者在静脉输注高剂量的间皮素靶向CAR-T 细胞后发生了严重的肺部不良反应。这是首次报道的间皮素靶向CAR-T 细胞治疗造成肺不良反应的案例,推测可能的原因是炎性肺损伤诱导了肺良性上皮细胞的间皮素表达水平升高。因此,未来在间皮素靶向肿瘤免疫治疗药物的实验设计中,要尤其注意评估潜在的肺不良反应。此外,更多的策略也被开发用于克服脱靶毒性,包括使用双特异性CAR、抑制性CAR、基于Notch 的组装式受体等^[58-59]。

肿瘤细胞表面的间皮素在蛋白酶的作用下会水解,然后脱落形成SMRP,这是影响间皮素靶向药物活性的主要障碍^[6,61-62]。一方面,SMRP 可能在间皮素靶向药物与肿瘤细胞表面间皮素结合之前便消耗掉部分药物,甚至使其失活,从而降低靶向效率;另一方面,当靶向药物与细胞表面的间皮素结合后,这种脱落特性使药物在发挥效应之前便与SMRP 一同被释放出来^[61]。此外,CA125/MUC16 的存在也可能对间皮素靶向药物发挥作用产生限制。间皮素抗原的细胞外结构域由膜远端 I 区、II 区和膜近端III 区组成。膜远端 I 区是间皮素与CA125/MUC16 结合的位点,也是目前大多数在研间皮素抗体结合的部位。CA125/MUC16 的相对分子质量大,可能与这些间皮素抗体竞争间皮素抗原表位,并且产生空间位阻,进一步阻碍间皮素靶向抗体的结合以及ADC 的内吞,从而削弱基于间皮素抗体药物的体内疗效^[63-65]。因此,可以推断,Amatuximab 和DMOT4039A 在 II 期临床试验中表现一般且至今没有新研究进展,很可能是因为SMRP 和CA125/MUC16 这两个阻碍因素。

为了减少SMRP 以及CA125/MUC16 对间皮素靶向治疗的影响,在设计抗间皮素抗体时,将结合表位限定在膜近端III 区^[61-63, 66-67],是提高间皮素靶向药物疗效的关键。针对结合于间皮素膜近端表位的hYP218 单抗和膜远端表位的SS1 单抗,美国国家癌症研究所的科研人员^[67]开发了两种对应的CAR-T 细胞对它们进行比较。实验结果表明,靶向间皮素膜近端表位的hYP218 CAR-T 细胞效果显著,诱导了间皮素阳性实体肿瘤的完全消退;而靶向间皮素膜远端表位的SS1 CAR-T 细胞效果较差。因此,抗体结合表位对抗体的活性至关重要。膜近端III 区可能是间皮素抗体的较佳表位,其原因可能是抗体通过与间皮素抗原的蛋白酶敏感区域结合来抑制间皮素的脱落,并避免与CA125/MUC16 的结合位点发生重合。不同于常见的膜远端 I 区,膜近端III 区的间皮素抗体表位将有利于增强抗体与间皮素的结合能力,使其发挥更有效的抗肿瘤效应,从而扩展治疗窗口,减少不良反应的发生。除此之外,使用更高亲和力的抗体也可以减少SMRP 对药物活性的影响,例如以二价间皮素抗体串联CD3 和HSA 结合域所构建的高亲和力三特异性抗体,能够选择性杀伤间皮素高表达的靶细胞,降低对间皮素低表达细胞的杀伤,同时也避免了SMRP 对杀伤的影响^[68]。

8 结 语

间皮素作为一个理想的肿瘤治疗靶点,在肿瘤免疫治疗领域展现出了巨大的潜力。尽管靶向间皮

素的肿瘤免疫治疗已经在临床试验中取得了初步进展并表现出了良好的安全性,但其在临床上的应用依然面临诸多限制因素。为了克服这些挑战,新的抗体设计和靶向策略不断涌现,例如将结合表位限定在膜近端III区和开发高亲和力抗体等,通过优化抗体的结合位点,降低脱靶毒性的风险,提高药物的靶向性和治疗效果。这些努力为提高间皮素靶向治疗的效果和安全性提供了新的思路 and 希望。随着技术的不断发展和研究的深入,相信间皮素靶向治疗将为肿瘤患者带来更好的治疗效果,为肿瘤免疫治疗领域带来新的突破。

参考文献

- [1] FAUST J R, HAMILL D, KOLB E A, *et al.* Mesothelin: an immunotherapeutic target beyond solid tumors[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(6): 1550[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35326701/>. DOI: 10.3390/cancers14061550.
- [2] WEIDEMANN S, GAGELMANN P, GORBOKON N, *et al.* Mesothelin expression in human tumors: a tissue microarray study on 12, 679 tumors[J/OL]. *Biomedicines*, 2021, 9(4): 397[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067734/>. DOI: 10.3390/biomedicines9040397.
- [3] HASSAN R, THOMAS A, ALEWINE C, *et al.* Mesothelin immunotherapy for cancer: ready for prime time?[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(34): 4171-4179. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3672.
- [4] WANG Q G, GONG R. Immunotherapy targeting mesothelin in acute myeloid leukemia[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(4): 813-821. DOI: 10.1002/JLB.5MR0622-483R.
- [5] KLAMPATSA A, DIMOU V, ALBELDA S M. Mesothelin-targeted CAR-T cell therapy for solid tumors[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(4): 473-486. DOI: 10.1080/14712598.2021.1843628.
- [6] ZHANG Y J, CHERTOV O, ZHANG J L, *et al.* Cytotoxic activity of immunotoxin SS1P is modulated by TACE-dependent mesothelin shedding[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5915-5922. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0466.
- [7] LIU X F, CHAN A, TAI C H, *et al.* Multiple proteases are involved in mesothelin shedding by cancer cells[J/OL]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 728[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7708464/>. DOI: 10.1038/s42003-020-01464-5.
- [8] HELLSTROM I, RAYCRAFT J, KANAN S, *et al.* Mesothelin variant 1 is released from tumor cells as a diagnostic marker[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(5): 1014-1020. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0334.
- [9] SCHOUTROP E, POIRET T, EL-SERAFI I, *et al.* Tuned activation of MSLN-CAR T cells induces superior antitumor responses in ovarian cancer models[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e005691[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9906404/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-005691.
- [10] SCHOUTROP E, EL-SERAFI I, POIRET T, *et al.* Mesothelin-specific CAR T cells target ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(11): 3022-3035. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2701.
- [11] HASSAN R, BLUMENSCHN G R Jr, MOORE K N, *et al.* First-in-human, multicenter, phase I dose-escalation and expansion study of anti-mesothelin antibody-drug conjugate anetumab ravtansine in advanced or metastatic solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1824-1835. DOI: 10.1200/JCO.19.02085.
- [12] BERA T K, PASTAN I. Mesothelin is not required for normal mouse development or reproduction[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(8): 2902-2906. DOI: 10.1128/MCB.20.8.2902-2906.2000.
- [13] ZHANG J L, BERA T K, LIU W H, *et al.* Megakaryocytic potentiating factor and mature mesothelin stimulate the growth of a lung cancer cell line in the peritoneal cavity of mice[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104388[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4132110/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0104388.
- [14] HILLIARD T S, KOWALSKI B, IWAMOTO K, *et al.* Host mesothelin expression increases ovarian cancer metastasis in the peritoneal microenvironment[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12443[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8623331/>. DOI: 10.3390/ijms222212443.
- [15] SERVAIS E L, COLOVOS C, RODRIGUEZ L, *et al.* Mesothelin overexpression promotes mesothelioma cell invasion and MMP-9 secretion in an orthotopic mouse model and in epithelioid pleural mesothelioma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(9): 2478-2489. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2614.
- [16] CHANG M C, CHEN C A, CHEN P J, *et al.* Mesothelin enhances invasion of ovarian cancer by inducing MMP-7 through MAPK/ERK and JNK pathways[J]. *Biochem J*, 2012, 442(2): 293-302. DOI: 10.1042/BJ20110282.
- [17] BHARADWAJ U, LI M, CHEN C Y, *et al.* Mesothelin-induced pancreatic cancer cell proliferation involves alteration of cyclin E via activation of signal transducer and activator of transcription protein 3[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(11): 1755-1765. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0095.
- [18] TANG Z W, QIAN M, HO M. The role of mesothelin in tumor progression and targeted therapy[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2013, 13(2): 276-280. DOI: 10.2174/1871520611313020014.
- [19] GUBBELS J A, BELISLE J, ONDA M, *et al.* Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors[J/OL]. *Mol Cancer*, 2006, 5(1): 50[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1635730/>. DOI: 10.1186/1476-4598-5-50.
- [20] RUMP A, MORIKAWA Y, TANAKA M, *et al.* Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(10): 9190-9198. DOI: 10.1074/jbc.M312372200.
- [21] HASSAN R, HO M. Mesothelin targeted cancer immunotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(1): 46-53. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.08.028.
- [22] HUO Q Y, XU C, SHAO Y H, *et al.* Free CA125 promotes ovarian cancer cell migration and tumor metastasis by binding Mesothelin to reduce DKK1 expression and activate the SGK3/FOXO3 pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 574-588. DOI: 10.7150/ijbs.52097.
- [23] PRIEVE M G, MOON R T. Stromelysin-1 and mesothelin are differentially regulated by Wnt-5a and Wnt-1 in C57mg mouse mammary epithelial cells[J/OL]. *BMC Dev Biol*, 2003, 3: 2[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697065/>. DOI: 10.1186/1471-213x-3-2.

- [24] CHENG W F, HUANG C Y, CHANG M C, *et al.* High mesothelin correlates with chemoresistance and poor survival in epithelial ovarian carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(7): 1144-1153. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604964.
- [25] BHARADWAJ U, MARIN-MULLER C, LI M, *et al.* Mesothelin confers pancreatic cancer cell resistance to TNF- α -induced apoptosis through Akt/PI3K/NF- κ B activation and IL-6/Mcl-1 overexpression[J/OL]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 106[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175472/>. DOI: 10.1186/1476-4598-10-106.
- [26] BENLOUCIF A, MEYER D, BALASSE L, *et al.* Rapid nanobody-based imaging of mesothelin expressing malignancies compatible with blocking therapeutic antibodies[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1200652[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10303918/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1200652.
- [27] DO PAZO C, NAWAZ K, WEBSTER R M. The oncology market for antibody-drug conjugates[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 583-584. DOI: 10.1038/d41573-021-00054-2.
- [28] ABOU D S, LONGTINE M, FEARS A, *et al.* Evaluation of candidate theranostics for $^{227}\text{Th}/^{89}\text{Zr}$ paired radioimmunotherapy of lymphoma[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(7): 1062-1068. DOI: 10.2967/jnumed.122.264979.
- [29] BROER L N, KNAPEN D G, SUURS F V, *et al.* ^{89}Zr -3, 2-HOPO-mesothelin antibody PET imaging reflects tumor uptake of mesothelin-targeted ^{227}Th -conjugate therapy in mice[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(11): 1715-1721. DOI: 10.2967/jnumed.121.263079.
- [30] HAGEMANN U B, ELLINGSEN C, SCHUHMACHER J, *et al.* Mesothelin-targeted thorium-227 conjugate (MSLN-TTC): preclinical evaluation of a new targeted alpha therapy for mesothelin-positive cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15): 4723-4734. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3476.
- [31] TERWISSCHA VAN SCHELTINGA A G, OGASAWARA A, PACHECO G, *et al.* Preclinical efficacy of an antibody-drug conjugate targeting mesothelin correlates with quantitative ^{89}Zr -ImmunoPET[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(1): 134-142. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0449.
- [32] LAMBERTS L E, MENKE-VAN DER HOUVEN VAN OORDT C W, TER WEELE E J, *et al.* ImmunoPET with anti-mesothelin antibody in patients with pancreatic and ovarian cancer before anti-mesothelin antibody-drug conjugate treatment[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(7): 1642-1652. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1272.
- [33] LINDENBERG L, THOMAS A, ADLER S, *et al.* Safety and biodistribution of ^{111}In -amatuximab in patients with mesothelin expressing cancers using single photon emission computed tomography-computed tomography (SPECT-CT) imaging[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4496-4504. DOI: 10.18632/oncotarget.2883.
- [34] CHANG K, PASTAN I, WILLINGHAM M C. Isolation and characterization of a monoclonal antibody, K1, reactive with ovarian cancers and normal mesothelium[J]. *Int J Cancer*, 1992, 50(3): 373-381. DOI: 10.1002/ijc.2910500308.
- [35] HASSAN R, WU C, BRECHBIEL M W, *et al.* ^{111}In -labeled monoclonal antibody K1: biodistribution study in nude mice bearing a human carcinoma xenograft expressing mesothelin[J]. *Int J Cancer*, 1999, 80(4): 559-563. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990209)80:4<559:aid-ijc13>3.0.co;2-y.
- [36] SUN Z H, JASWAL A P, CHU X J, *et al.* Assessment of novel mesothelin-specific human antibody domain VH-fc fusion proteins-based PET agents[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(46): 43586-43595. DOI: 10.1021/acsomega.3c04492.
- [37] SUURS F V, LORENCZEWSKI G, BAILIS J M, *et al.* Mesothelin/CD3 half-life extended bispecific T-cell engager molecule shows specific tumor uptake and distributes to mesothelin and CD3 expressing tissues[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(12): 1797-1804. DOI: 10.2967/jnumed.120.259036.
- [38] LIM M S H, OHTSUKI T, TAKENAKA F, *et al.* A novel ^{89}Zr -labeled DDS device utilizing human IgG variant (scFv): lactosome nanoparticle-based theranostics for PET imaging and targeted therapy[J/OL]. *Life*, 2021, 11(2): 158[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670777/>. DOI: 10.3390/life11020158.
- [39] YAKUSHIJI H, KOBAYASHI K, TAKENAKA F, *et al.* Novel single-chain variant of antibody against mesothelin established by phage library[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2722-2733. DOI: 10.1111/cas.14150.
- [40] ROY J, JAGODA E M, BASULI F, *et al.* *In vitro* and *in vivo* comparison of 3, 2-HOPO versus deferoxamine-based chelation of zirconium-89 to the antimesothelin antibody anetumab[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021, 36(4): 316-325. DOI: 10.1089/cbr.2020.4492.
- [41] BRIOLAY T, FRESQUET J, MEYER D, *et al.* Specific targeting of mesothelin-expressing malignant cells using nanobody-functionalized magneto-fluorescent nanoassemblies[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 633-650. DOI: 10.2147/IJN.S435787.
- [42] SUN Z H, CHU X J, ADAMS C, *et al.* Preclinical assessment of a novel human antibody VH domain targeting mesothelin as an antibody-drug conjugate[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2023, 31: 100726[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10522976/>. DOI: 10.1016/j.omto.2023.09.002.
- [43] GOLFIER S, KOPITZ C, KAHNERT A, *et al.* Anetumab ravtansine: a novel mesothelin-targeting antibody-drug conjugate cures tumors with heterogeneous target expression favored by bystander effect[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(6): 1537-1548. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0926.
- [44] SCALES S J, GUPTA N, PACHECO G, *et al.* An antimesothelin-monomethyl auristatin e conjugate with potent antitumor activity in ovarian, pancreatic, and mesothelioma models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(11): 2630-2640. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0487-T.
- [45] LAZZERINI L, JÖHRENS K, SEHOULI J, *et al.* Favorable therapeutic response after anti-mesothelin antibody-drug conjugate treatment requires high expression of mesothelin in tumor cells[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(5): 1255-1262. DOI: 10.1007/s00404-020-05734-9.
- [46] WEEKES C D, LAMBERTS L E, BORAD M J, *et al.* Phase I study of DMOT4039A, an antibody-drug conjugate targeting mesothelin, in patients with unresectable pancreatic or platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(3): 439-447. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0693.
- [47] ROTTEY S, CLARKE J, AUNG K, *et al.* Phase I/II a trial of BMS-986148, an anti-mesothelin antibody-drug conjugate, alone or in combination with nivolumab in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(1): 95-105. DOI: 10.1158/

- 1078-0432.CCR-21-1181.
- [48] JIANG J, LI S J, TANG N P, *et al.* Preclinical safety profile of RC88-ADC: a novel mesothelin-targeted antibody conjugated with monomethyl auristatin E[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2023, 46(1): 24-34. DOI: 10.1080/01480545.2021.2005085.
- [49] BAKER D J, ARANY Z, BAUR J A, *et al.* CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug[J]. *Nature*, 2023, 619(7971): 707-715. DOI: 10.1038/s41586-023-06243-w.
- [50] QU C R, ZHANG H, CAO H, *et al.* Tumor buster - where will the CAR-T cell therapy 'missile' go?[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 201[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36261831/>. DOI: 10.1186/s12943-022-01669-8.
- [51] MAALEJ K M, MERHI M, INCHAKALODY V P, *et al.* CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 20 [2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9885707/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01723-z.
- [52] TANG H, ZAROUDI M, ZHU Y L, *et al.* Toroidal-spiral particles as a CAR-T cell delivery device for solid tumor immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2023, 362: 620-630. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.09.005.
- [53] ZHU T C, CHEN Z X, JIANG G M, *et al.* Sequential targeting hybrid nanovesicles composed of chimeric antigen receptor T-cell-derived exosomes and liposomes for enhanced cancer immunochemotherapy[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(17): 16770-16786. DOI: 10.1021/acsnano.3c03456.
- [54] ZHONG W Q, XIAO Z B, QIN Z Y, *et al.* Tumor-derived small extracellular vesicles inhibit the efficacy of CAR T cells against solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(16): 2790-2806. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-2220.
- [55] LI X J, ZHU T C, WANG R H, *et al.* Genetically programmable vesicles for enhancing CAR-T therapy against solid tumors[J/OL]. *Adv Mater*, 2023, 35(19): e2211138[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814099/>. DOI: 10.1002/adma.202211138.
- [56] RAFIQ S, YEKU O O, JACKSON H J, *et al.* Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy *in vivo*[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(9): 847-856. DOI: 10.1038/nbt.4195.
- [57] FANG J M, DING N, GUO X L, *et al.* αPD-1-mesoCAR-T cells partially inhibit the growth of advanced/refractory ovarian cancer in a patient along with daily apatinib[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001162[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7887368/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001162.
- [58] FLUGEL C L, MAJZNER R G, KRENCIUTE G, *et al.* Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 49-62. DOI: 10.1038/s41571-022-00704-3.
- [59] ZHAI X J, MAO L, WU M, *et al.* Challenges of anti-mesothelin CAR-T-cell therapy[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(5): 1357[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36900151/>. DOI: 10.3390/cancers15051357.
- [60] HAAS A R, GOLDEN R J, LITZKY L A, *et al.* Two cases of severe pulmonary toxicity from highly active mesothelin-directed CAR Tcells[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(8): 2309-2325. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.06.006.
- [61] LIU X F, ONDA M, WATSON N, *et al.* Highly active CAR T cells that bind to a juxtamembrane region of mesothelin and are not blocked by shed mesothelin[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(19): e2202439119[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35512094/>. DOI: 10.1073/pnas.2202439119.
- [62] LIU X F, ONDA M, SCHLOMER J, *et al.* Tumor resistance to anti-mesothelin CAR-T cells caused by binding to shed mesothelin is overcome by targeting a juxtamembrane epitope[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(4): e2317283121[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10823246/>. DOI: 10.1073/pnas.2317283121.
- [63] ZHANG Y F, PHUNG Y, GAO W, *et al.* New high affinity monoclonal antibodies recognize non-overlapping epitopes on mesothelin for monitoring and treating mesothelioma[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9928[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440525/>. DOI: 10.1038/srep09928.
- [64] KLINE J B, KENNEDY R P, ALBONE E, *et al.* Tumor antigen CA125 suppresses antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) *via* direct antibody binding and suppressed Fc-γ receptor engagement[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52045-52060. DOI: 10.18632/oncotarget.19090.
- [65] NICOLAIDES N C, KLINE J B, GRASSO L. NAV-001, a high-efficacy antibody-drug conjugate targeting mesothelin with improved delivery of a potent payload by counteracting MUC16/CA125 inhibitory effects[J/OL]. *PLoS One*, 2023, 18(5): e0285161 [2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10191272/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0285161.
- [66] HATTERER E, CHAUCHET X, RICHARD F, *et al.* Targeting a membrane-proximal epitope on mesothelin increases the tumoricidal activity of a bispecific antibody blocking CD47 on mesothelin-positive tumors[J/OL]. *MAbs*, 2020, 12(1): 1739408 [2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153835/>. DOI: 10.1080/19420862.2020.1739408.
- [67] TOMAR S, ZHANG J L, KHANAL M, *et al.* Development of highly effective anti-mesothelin hYP218 chimeric antigen receptor T cells with increased tumor infiltration and persistence for treating solid tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(7): 1195-1206. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0073.
- [68] SNELL D, GUNDE, WARMUTH S, *et al.* An engineered T-cell engager with selectivity for high mesothelin-expressing cells and activity in the presence of soluble mesothelin[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2023, 12(1): 2233401[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10339761/>. DOI: 10.1080/2162402X.2023.2233401.

[收稿日期] 2024-04-20

[修回日期] 2024-06-27

[本文编辑] 向正华