

- Hepatic arterial infusion chemotherapy: a retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 729764
- 25 Riley RS, June CH, Langer R, *et al.* Delivery technologies for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 175–196
 - 26 Gu M, Yin F, Qin Y, *et al.* Synergistic antitumor efficacy of PD–1–conjugated PTX– and ZSQ–loaded nanoliposomes against multi-drug–resistant liver cancers[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(10): 2550–2560
 - 27 Shi W, Yang X, Xie S, *et al.* A new PD–1–specific nanobody enhances the antitumor activity of T–cells in synergy with dendritic cell vaccine[J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 184–197
 - 28 Du Y, Zhang D, Wang Y, *et al.* A highly stable multifunctional aptamer for enhancing antitumor immunity against hepatocellular carcinoma by blocking dual immune checkpoints[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(11): 4159–4168
 - 29 Lei G, Li B, Yang H, *et al.* Therapeutic efficacy of an oncolytic influenza virus carrying an antibody against programmed cell death 1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Gene Ther*, 2022, 33(5–6): 309–317
 - 30 Levite M, Safadi R, Milgrom Y, *et al.* Neurotransmitters and Neuropeptides decrease PD–1 in T cells of healthy subjects and patients with hepatocellular carcinoma (HCC), and increase their proliferation and eradication of HCC cells[J]. *Neuropeptides*, 2021, 89: 102159
 - 31 Schmidt NM, Wing PAC, Diniz MO, *et al.* Targeting human Acyl–CoA: cholesterol acyltransferase as a dual viral and T cell metabolic checkpoint[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2814
 - 32 Niu X, Wang W, Liang T, *et al.* CPI–203 improves the efficacy of anti–PD–1 therapy by inhibiting the induced PD–L1 overexpression in liver cancer[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(1): 28–40
 - 33 Wu H, Li Y, Shi G, *et al.* Hepatic interferon regulatory factor 8 expression suppresses hepatocellular carcinoma progression and enhances the response to anti–programmed cell death protein–1 therapy[J]. *Hepatology*, 2022, 76(6): 1602–1616
 - 34 Xiao N, Zhu X, Li K, *et al.* Blocking siglec–10 tumor–associated macrophages improves anti–tumor immunity and enhances immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 36
 - 35 Xu S, Lai R, Zhao Q, *et al.* Correlation Between immune–related adverse events and prognosis in hepatocellular carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 794099
 - 36 Ramos–Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, *et al.* Immune–related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38
 - 37 Araujo DV, Muniz TP, Yang A, *et al.* Real world outcomes and Hepatotoxicity of infliximab in the treatment of steroid–refractory immune–related adverse events[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(3): 2173–2179
 - 38 Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, *et al.* NASH limits anti–tumour surveillance in immunotherapy–treated HCC[J]. *Nature*, 2021, 592(7854): 450–456

(收稿日期: 2022–12–22)

(修回日期: 2023–01–10)

ROR1 CAR–T 疗法在肿瘤免疫治疗中的研究进展

米泽威 杨会江 徐 婕

摘 要 免疫疗法在肿瘤治疗学领域的发展突飞猛进,已成为多种恶性肿瘤的潜在治疗方法。其中,过继性细胞疗法是肿瘤免疫疗法中研究的热点,尤其是嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor engineered T cells,CAR–T)疗法。受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1(recombinant receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1,ROR1)重组蛋白是一类高表达于多种肿瘤细胞的膜受体蛋白,与肿瘤的发生、发展密切相关,是肿瘤免疫疗法的理想靶标。目前,靶向 ROR1 的 CAR–T 疗法日益兴起,已广泛应用于白血病、三阴性乳腺癌、肉瘤、卵巢癌、肺癌等多种肿瘤的免疫治疗。现拟通过对 ROR1 CAR–T 疗法在多种肿瘤中的研究进展进行综述,以期更全面地评估 ROR1 CAR–T 疗法的实际疗效,同时为 ROR1 CAR–T 的改善设计提供参考依据,以期进一步推动 ROR1 CAR–T 疗法的临床应用。

关键词 受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 肿瘤免疫治疗 过继性细胞疗法 嵌合抗原受体 T 细胞

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.003

基金项目:云南省教育厅基金资助项目(2022J0234);云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项面上项目(202301AY070001–188)

作者单位:650500 昆明医科大学公共卫生学院

通信作者:徐婕,电子信箱:1282107044@qq.com

临床上治疗肿瘤常以综合治疗为原则,常用的肿瘤治疗方法包括手术、化疗、放疗等。然而,常规的治疗方法并未有效提高肿瘤患者的生存期,肿瘤的侵袭和转移是造成患者死亡的主要原因,因此,寻找肿瘤

的新型治疗方法是亟待解决的重要科学问题。近年来,免疫疗法已成为多种恶性肿瘤的潜在治疗方法,这为肿瘤的治疗打开了新的思路。其中,过继性细胞疗法是肿瘤免疫疗法中耀眼的新星,在推进免疫疗法的进展中做出了不可磨灭的贡献,尤其是嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor engineered T cells, CAR-T)疗法。

受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1(recombinant receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1, ROR1)是一个被公认的非常有潜力的肿瘤治疗靶点。基于此,本文将对 ROR1 CAR-T 疗法在肿瘤免疫治疗中的研究进展做一综述,以期更全面地评估 ROR1 CAR-T 疗法的实际疗效,为 ROR1 CAR-T 的改善设计提供参考依据,进一步推动 ROR1 CAR-T 疗法的临床应用。

一、ROR1 靶点的引入

过继性细胞疗法是指将人体内有抗肿瘤活性的细胞分离出来,在体外对其进行诱导、修饰、培养,再回输给患者,达到抗肿瘤目的的免疫疗法。其中 CAR-T 疗法在血液肿瘤治疗中表现惊艳,成为领域内唯一被 FDA 批准上市的细胞产品^[1]。随后,越来越多的过继性细胞疗法向实体瘤发起冲击。近年来,已有多个 CAR-T 治疗项目成功应用于胶质母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、肉瘤、肺癌、胃癌等实体肿瘤的治疗^[2-6]。大量文献报道,ROR1 在多种肿瘤组织中特异性高水平表达,在正常细胞中几乎不表达;同时,ROR1 在促进肿瘤生长和转移、诱导肿瘤细胞耐药、抑制细胞凋亡等方面都发挥着重要作用,已逐渐成为肿瘤治疗药物靶标^[7,8]。近年来,美国食品药品监督管理局已批准两款新药用于治疗 ROR1⁺ 的恶性肿瘤,分别是生物制药公司 Precigen 的自体 CAR-T 疗法结合 PD-1 阻断剂而成的 PRGN-3007 以及 JUNO Therapeutics 研发的一款自体 ROR1 CAR-T 疗法 JCAR024,目前后者已处于临床一期研究阶段。

ROR1 是受体酪氨酸激酶样孤儿受体家族成员之一,属于 I 型受体酪氨酸激酶家族。ROR1 含有两种亚型,分别是完整的细胞膜受体型和截短型变体,后者又主要分为无胞外结构的膜结合型 ROR1 和只含胞外结构的可溶型 ROR1。由于可溶型 ROR1 在血清中的表达量很低或检测不到,且与疾病进展无关,因此笔者默认研究的是完整结构的膜结合型 ROR1。ROR1 编码基因共 2814bp,位于染色体 1p31.3, ROR1 膜蛋白由 937 个氨基酸组成,相对分

子质量约为 105 kDa。人源 ROR1 由一个胞外的免疫球蛋白样结构域(Ig)、两个富含半胱氨酸的结构域(FZD)、近膜 kringle 结构域、单次跨膜结构以及一个胞内酪氨酸激酶结构域(TKD)、两个丝/苏氨酸富集结构域(S/TRD)和一个脯氨酸富集结构域(PRD)组成^[9]。ROR1 在生物种间高度保守,人与鼠的 ROR1 氨基酸序列同源性可达 97%。

多项研究发现,ROR1 在脂肪组织、胰腺、肺、少量 B 前体细胞中低表达,在其他正常细胞中几乎不表达,而在多种肿瘤细胞中高度表达,如慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、髓细胞白血病、边缘区淋巴瘤等血液肿瘤以及肺癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、三阴性乳腺癌等实体肿瘤^[10]。虽然肿瘤治疗中理想的治疗靶点是仅在肿瘤细胞表面特异性表达的肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA),但目前发现的几乎所有靶点均是肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA), ROR1 便是属于 TAA 类。即便如此,越来越多的研究显示,ROR1 CAR-T 疗法在多种肿瘤治疗中都取得了理想疗效。ROR1 CAR-T 疗法首先需要收集患者的外周血并提取 T 淋巴细胞,将 T 淋巴细胞在体外进行刺激扩增并通过病毒载体转入特定的 CAR 基因,构建成靶向特异性的 CAR-T(如靶向 ROR1⁺ 的 ROR1 CAR-T),再将质检合格的 CAR-T 在体外扩增至合适数量后回输给患者,在患者体内行使其被设定的肿瘤杀伤作用^[11]。现阶段,靶向 ROR1 的免疫疗法已成为肿瘤治疗的新发展趋势。

二、ROR1 CAR-T 疗法在多种肿瘤中的研究进展

鉴于 ROR1 在多种肿瘤组织中特异性高水平表达,是癌症的潜在治疗靶点, ROR1 CAR-T 对 ROR1⁺ 肿瘤细胞具有显著的杀伤作用和较高的安全性,现对 ROR1 CAR-T 疗法在多种肿瘤中的研究进展进行详细阐述^[12]。

1. 白血病: ROR1 CAR-T 疗法自开发起最先便是用于治疗血液肿瘤,如白血病等,并已取得了较为理想且成熟的临床前实验结果^[13]。早期, Hudecek 等^[14]在临床试验中将特异性 ROR1 CAR-T 靶向 ROR1⁺ B 型急性淋巴细胞白血病,产生了前所未有的抑癌效果。在此基础上,利用靶向 ROR1 胞外 Ig-like/FZD 的 mAb 2A2 制备 2A2 CAR-T,并截短其间隔域,获得对 ROR1⁺ 肿瘤的识别。进一步研究发现,利用靶向 ROR1 Ig-like 和 FZD 上的一个独立表位

的兔抗人 ROR1 mAb R12 制备 R12 CAR-T, 与 2A2 CAR-T 比较时, 展现出了更高的亲和性^[15]; 而且针对体内 ROR1⁺B 细胞淋巴瘤和体外多种上皮性肿瘤都表现出了很好的反应活性^[16]; 随后, 通过改造与修饰 R12 CAR-T 的空间间隔, 明显地提升其对 ROR1⁺ 肿瘤的识别及扩大 T 淋巴细胞的生物学效应^[17]。此外, Thomas Kipps 等^[18] 在发表于 PNAS 的研究中指出, 癌基因 ROR1 仅在慢性淋巴细胞性白血病的 B 淋巴细胞中表达, 在正常组织中不表达, 该基因与其他原癌基因共同作用会加速小鼠的慢性淋巴细胞性白血病发病进程, 并在动物模型中成功证实 ROR1 CAR-T 疗法对白血病的良好疗效。现阶段由慢性淋巴细胞白血病的全球研究基金会联盟牵头开展的 ROR1 CAR-T 疗法应用于白血病的治疗已进入临床一期, 社会多方都在热切关注这项临床实验的实际疗效。

2. 三阴性乳腺癌: 三阴性乳腺癌预后差、耐药性强、复发率高, 而治疗手段又非常有限。近年来, 有研究者研发出新型 CAR-T 疗法针对三阴性乳腺癌表现出前所未有的效果, 有望打破三阴性乳腺癌的治疗格局。陈玥等^[12] 利用构建的 ROR1 CAR-T, 在体外实验中发现针对阳性靶细胞 MDA-MB-231, 在 2:1、4:1、8:1 的效靶比条件下, CAR-T 组中释放的 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 均高于对照组。但 CAR-T 与阴性靶细胞共培养后, IFN- γ 几乎没有释放, 即使在高效靶比 (8:1) 时释放量也很少, 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 也产生较少, 证明 ROR1 CAR-T 对于 ROR1 阳性的三阴性乳腺癌细胞具有特异性的杀伤作用, 并且脱靶性的危险较小。

西雅图华盛顿大学 Jennifer Specht 博士团队则利用 ROR1 CAR-T 细胞进行了人体试验, 该研究纳入了 7 例 ROR1 表达超过 20% 的三阴性乳腺癌患者。在接受 5 个剂量水平的 ROR1 CAR-T 疗法过程中, 并未出现明显的剂量限制性毒性。只有 1 例患者出现了三级细胞因子释放综合征, 经地塞米松和托珠单抗治疗后反应迅速, 没有出现严重的神经毒性或细胞因子释放综合征或肿瘤溶解综合征或任何与 ROR1 表达相关的其他毒性。该研究的治疗结果令人欣喜, 经 ROR1 CAR-T 疗法后, 患者生存期持续延长, 2 例患者病况稳定, 分别维持了 15 周和 19 周, 其中 1 例患者在病况稳定一段时间后又接受了第 2 次 ROR1 CAR-T 回输, 肿瘤明显缩小。目前还没有任何其他后续治疗方案的疗效超过 ROR1 CAR-T 疗法。

3. 肉瘤: 患有转移性、复发性和 (或) 难治性肉瘤的患者通常预后较差, 迫切需要新的有针对性的治疗方法。研究显示, ROR1 在肉瘤细胞系 (11/15) 中有很高的表达率, 这些肉瘤细胞系包括尤文肉瘤、骨肉瘤、肺泡或胚胎性横纹肌肉瘤、纤维肉瘤。Huang 等^[19] 利用 Sleeping Beauty 系统将来源于 8 名志愿者的免疫细胞构建 ROR1 CAR-T, 发现其对肉瘤细胞具有细胞毒性, 并且以抗原特异性方式产生高水平的 IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13), 而来源于 3 个肉瘤患者的 ROR1 CAR-T 响应肉瘤的刺激并释放显著量的 IFN- γ 。研究发现, ROR1 CAR-T 可显著降低小鼠骨肉瘤模型中的肿瘤生长率, 延长小鼠寿命, 证实 ROR1 可作为利用 Sleeping Beauty 构建的 CAR-T 有效靶点, 并且这种 CAR-T 有可能会在高危肉瘤患者的治疗中起到重要作用。

Berger 等^[20] 利用猕猴构建的骨肉瘤灵长类动物模型来评估 ROR1 CAR-T 的治疗效果, 结果显示 ROR1 CAR-T 具有较强的抗肿瘤作用, 并且对低表达 ROR1 的 B 前体细胞、脂肪细胞、胰腺和肺无毒性作用, 具有良好的安全性, 是骨肉瘤理想的免疫治疗方法。此外, 由于目前大多数 CAR-T 靶点都属于 TAA 类, 为避免 “on-target off-tumor” 毒性, Srivastava 等^[21] 设计了一种逻辑门控 ROR1 CAR-T。在改善后的设计中, CAR-T 仅消除同时表达抗原 A 和 B 的肿瘤。针对抗原 A 合成的 Notch 受体可诱导针对特异性抗原 B 的 CAR 表达, 通过整合多种信号来调节 T 淋巴细胞功能, 从而可以更精确地区分肿瘤组织和正常组织。这种新型设计的 ROR1 CAR-T 已被证明能够很好地治疗尤文肉瘤, 此项目目前正在进行临床招募 (NCT02706392), 表现出巨大的发展潜力。

4. 卵巢癌: 卵巢癌作为一种早期较难检测、晚期致死率高、复发率高的肿瘤, 传统的治疗手段尚不能满足目前的医疗需求, 在妇科恶性肿瘤中, 卵巢癌被称为 “沉默杀手”。近年来, CAR-T 疗法的问世, 让人们看到了 “治愈” 的希望。在利用传统 CAR-T 疗法治疗各种恶性肿瘤的同时, 科学家也在致力于通过前期基因工程技术, 多维度提高 CAR-T 疗法的疗效。来自 Fred Hutchinson 癌症研究中心的科学家设计了一种生物相容性良好的多孔网状镍钛薄膜, 可高效装载 CAR-T, 并能在植入部位触发它们快速扩增。研究者将 ROR1 CAR-T 置于膜的两侧, 使其被

吸收到材料中,在应用于卵巢癌小鼠临床前模型时,惊喜地发现此薄膜可准确定位至肿瘤病灶上,并促进嵌入的抗癌淋巴细胞快速扩增,使得肿瘤组织中 CAR-T 密度比传统的静脉注射 T 淋巴细胞高 232 倍,能有效消除小鼠肿瘤、延长生存期,并且整个实验过程中,此金属薄膜安全可靠,周围的组织或器官也没有出现坏死^[22]。新型改善技术的出现,无疑让 CAR-T 疗法如虎添翼。

5. 肺癌:肺癌是发生率和病死率增长最快、对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一,将 CAR-T 疗法应用于治疗肺癌是诸多研究者的奋斗目标。Wallstabe 等^[23]在研究中利用 ROR1 CAR-T 治疗肺癌 A549 细胞系和肺癌三维模型,结果显示 ROR1 CAR-T 具有较强的抗肿瘤活性。而 Srivastava 等^[24]通过在 KP 鼠肺癌模型中引入 ROR1 基因,建立 KP-ROR1 鼠(高表达 ROR1),系统研究 CAR-T 疗法在肺癌治疗中的作用,结果发现 ROR1 CAR-T 的浸润性较差并且存在功能性失调。于是他们进行联合疗法的尝试,结果发现,在注射奥沙利铂和 ROR1 CAR-T 1 天后,再注射抗 PD-L1 抗体,可显著提高 ROR1 CAR-T 在病灶处的富集,显著抑制肿瘤生长。进一步将联合疗法用于临床试验,结果显示,同时注射奥沙利铂和 ROR1 CAR-T 的肺癌患者,T 淋巴细胞水平显著上升、巨噬细胞水平显著下降,此趋势在治疗 203 天后仍旧显著,表明奥沙利铂的使用在临床上可以有效提高 T 淋巴细胞在病灶处的富集。目前三联疗法的临床应用仍在进行中,但现有结果已足以说明,联合疗法可显著增强 ROR1 CAR-T 疗法的抗肺癌效果。

除上述已开展的利用 ROR1 CAR-T 疗法治疗白血病、三阴性乳腺癌、肉瘤、卵巢癌、肺癌之外,由于 ROR1 在肝癌、结直肠癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤等实体瘤中同样特异性高表达,因此将 ROR1 CAR-T 疗法用于治疗此类癌症将是今后持续探讨的研究方向。

三、展 望

CAR-T 疗法是有别于包括抗体药物、抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)、重组蛋白等在内的传统生物药物的新型治疗手段,具有“活的药物”的特性,其治疗深度和持续性是上述传统生物药物不具备的。ADC 代表性药物的缓解率为 60%,未来可能需要联合其他疗法进行治疗;而 CAR-T 代表性药物 bb2121 和 LCAR-B38M 的缓解率分别为 94% 和 100%。抗体介导的抗肿瘤药物只能杀死细

胞表面抗原高表达的肿瘤细胞,而 CAR-T 可以有效杀死细胞表面抗原表达量较低的肿瘤细胞,反应深度更深。此外, CAR-T 在治疗过程中会在患者体内大量扩增,相对传统的生物药物,具有起效快速、缓解率高和缓解时间长等优势。

与传统的利用基因工程技术构建特异性 CAR 靶向 ROR1 靶点不同的是,现阶段针对 ROR1 CAR-T 技术的研究已经开始关注如何通过改善 CAR 前期设计、多方法联合应用等提高 ROR1 CAR-T 的实际疗效。比如逻辑门控 ROR1 CAR-T 技术,它通过双特异性靶标,精确 CAR-T 的靶向性,降低对正常低表达 ROR1 细胞的损伤性;又比如 Fred Hutchinson 癌症研究中心研发的多孔网状镍钛薄膜,利用该膜高效装载 CAR-T,使得肿瘤组织中 CAR-T 密度比传统的静脉注射法提高了 232 倍;再比如 Stanley R. Riddell 等尝试的联合疗法,通过将 ROR1 CAR-T 与成熟的临床药物、经典的肿瘤治疗方法联合,评估不同方法的实际疗效,寻找 ROR1 CAR-T 疗法的更高效使用方法。Cho 等^[25]设计的通用型 CAR-T,通过在 ScFv 与穿膜和胞内结构域间插入一个可调控的亮氨酸,使得抗原结合区可以任意地更换成各种 ScFv,提高了 CAR-T 疗法的灵活性。目前关于 ROR1 CAR-T 疗法在肿瘤免疫治疗中的研究已进入新的阶段,不仅在治疗的肿瘤类型上更加丰富,在 CAR-T 技术的改善设计上也日渐完善,从而多方面推动了 ROR1 CAR-T 疗法的临床应用。

综上所述,ROR1 靶点是 CAR-T 疗法中新的尝试,致力于提供更强效、可耐受、易获得的免疫疗法,解决疾病标准疗法无法应对的复发及其他难治问题,为患者的临床治疗带来新的希望。

参考文献

- 1 Cordoba S, Onuoha S, Thomas S, *et al.* CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase I trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(10): 1797-1805
- 2 Locoregionally delivered CAR T cells are effective in CNS cancer models [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7): OF12
- 3 Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, *et al.* Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer [J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 724-730
- 4 Zhang Y, Zhang Z, Ding Y, *et al.* Phase I clinical trial of EGFR-specific CAR-T cells generated by the piggyBac transposon system in advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer patients [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(12): 3725-3734
- 5 Shi D, Shi Y, Kaseb AO, *et al.* Chimeric antigen receptor-glypican-

- 3 T - cell therapy for advanced hepatocellular carcinoma: results of phase I trials [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15): 3979 - 3989
 - 6 Wu D, Lv J, Zhao R, *et al.* PSCA is a target of chimeric antigen receptor T cells in gastric cancer [J]. Biomark Res, 2020, 8: 3
 - 7 Daneshmanesh AH, Porwit A, Hojjat - Farsangi M, *et al.* Orphan receptor tyrosine kinases ROR1 and ROR2 in hematological malignancies [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(4): 843 - 850
 - 8 O'Connell MP, Marchbank K, Webster MR, *et al.* Hypoxia induces phenotypic plasticity and therapy resistance in melanoma via the tyrosine kinase receptors ROR1 and ROR2 [J]. Cancer Discov, 2013, 3(12): 1378 - 1393
 - 9 Borcherding N, Kusner D, Liu GH, *et al.* ROR1, an embryonic protein with an emerging role in cancer biology [J]. Protein Cell, 2014, 5(7): 496 - 502
 - 10 Baskar S, Kwong KY, Hofer T, *et al.* Unique cell surface expression of receptor tyrosine kinase ROR1 in human B - cell chronic lymphocytic leukemia [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(2): 396 - 404
 - 11 Sur D, Havasi A, Cainap C, *et al.* Chimeric antigen receptor T - cell therapy for colorectal cancer [J]. J Clin Med, 2020, 9(1): 182
 - 12 陈玥, 莫泽明, 秦笛源, 等. 靶向 ROR1 的嵌合抗原受体修饰 T 细胞的构建及对 ROR1 阳性肿瘤细胞的杀伤作用 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2019, 50(2): 145 - 151
 - 13 Aghebbati - Maleki L, Shabani M, Baradaran B, *et al.* Receptor tyrosine kinase - like orphan receptor 1 (ROR - 1): an emerging target for diagnosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 814 - 822
 - 14 Hudecek M, Schmitt TM, Baskar S, *et al.* The B - cell tumor - associated antigen ROR1 can be targeted with T cells modified to express a ROR1 - specific chimeric antigen receptor [J]. Blood, 2010, 116(22): 4532 - 4541
 - 15 Yang J, Baskar S, Kwong KY, *et al.* Therapeutic potential and challenges of targeting receptor tyrosine kinase ROR1 with monoclonal antibodies in B - cell malignancies [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e21018
 - 16 Hudecek M, Lupo - Stanghellini MT, Kosasih PL, *et al.* Receptor affinity and extracellular domain modifications affect tumor recognition by ROR1 - specific chimeric antigen receptor T cells [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(12): 3153 - 3164
 - 17 Hudecek M, Sommermeyer D, Kosasih PL, *et al.* The nonsignaling extracellular spacer domain of chimeric antigen receptors is decisive for in vivo antitumor activity [J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(2): 125 - 135
 - 18 Widhopf GF, Cui B, Ghia EM, *et al.* ROR1 can interact with TCL1 and enhance leukemogenesis in Emu - TCL1 transgenic mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(2): 793 - 798
 - 19 Huang X, Park H, Greene J, *et al.* IGF1R - and ROR1 - Specific CAR T cells as a potential therapy for high risk sarcomas [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133152
 - 20 Berger C, Sommermeyer D, Hudecek M, *et al.* Safety of targeting ROR1 in primates with chimeric antigen receptor - modified T cells [J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(2): 206 - 216
 - 21 Srivastava S, Salter AI, Liggitt D, *et al.* Logic - gated ROR1 chimeric antigen receptor expression rescues T cell - mediated toxicity to normal tissues and enables selective tumor targeting [J]. Cancer Cell, 2019, 35(3): 489 - 503, e8
 - 22 Coon ME, Stephan SB, Gupta V, *et al.* Nitinol thin films functionalized with CAR - T cells for the treatment of solid tumours [J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(2): 195 - 206
 - 23 Wallstabe L, Gottlich C, Nelke LC, *et al.* ROR1 - CAR T cells are effective against lung and breast cancer in advanced microphysiologic 3D tumor models [J]. JCI Insight, 2019, 4(18): e126345
 - 24 Srivastava S, Furlan SN, Jaeger - Ruckstuhl CA, *et al.* Immunogenic chemotherapy enhances recruitment of CAR - T cells to lung tumors and improves antitumor efficacy when combined with checkpoint blockade [J]. Cancer Cell, 2021, 39(2): 193 - 208, e10
 - 25 Cho JH, Collins JJ, Wong WW. Universal chimeric antigen receptors for multiplexed and logical control of T Cell Responses [J]. Cell, 2018, 173(6): 1426 - 1438, e11
 - (收稿日期: 2022 - 07 - 04)
 - (修回日期: 2022 - 08 - 31)
-
- (上接第 4 页)
- 26 Rubin I MC, Mollerup S, Broholm C, *et al.* No effect of Lactobacillus rhamnosus GG on eradication of colonization by vancomycin - resistant enterococcus faecium or microbiome diversity in hospitalized adult patients [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e0234821
 - 27 Rauseo AM, Hink T, Reske KA, *et al.* A randomized controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG on antimicrobial - resistant organism colonization [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2022, 43(2): 167 - 173
 - 28 Battaglioli EJ, Hale VL, Chen J, *et al.* Clostridioides difficile uses amino acids associated with gut microbial dysbiosis in a subset of patients with diarrhea [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(464), DOI:10.1126/scitranslmed. aam7019
 - 29 Kim SM, Defazio JR, Hyoju SK, *et al.* Fecal microbiota transplant rescues mice from human pathogen mediated sepsis by restoring systemic immunity [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2354
 - 30 Serrano - Villar S, Talavera - Rodriguez A, Gosalbes MJ, *et al.* Fecal microbiota transplantation in HIV: a pilot placebo - controlled study [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1139
 - 31 Kaliannan K, Wang B, Li XY, *et al.* A host - microbiome interaction mediates the opposing effects of omega - 6 and omega - 3 fatty acids on metabolic endotoxemia [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11276
 - 32 Chee ME, Majumder K, Mine Y. Intervention of dietary dipeptide Gamma - l - Glutamyl - l - Valine (gamma - EV) ameliorates inflammatory response in a mouse model of LPS - induced sepsis [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(29): 5953 - 5960
 - 33 Freedberg DE, Messina M, Lynch E, *et al.* Impact of fiber - based enteral nutrition on the gut microbiome of ICU patients receiving broad - spectrum antibiotics: a randomized pilot trial [J]. Crit Care Explor, 2020, 2(6): e0135
 - (收稿日期: 2023 - 05 - 20)
 - (修回日期: 2023 - 05 - 30)