



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.002

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.002

· 综述与讲座 ·

# CAR-T 治疗非霍奇金淋巴瘤的抵抗机制与挽救策略

颜欣 韩为东

**[摘要]** 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法在 B 细胞白血病或淋巴瘤患者中显示出强大的抗肿瘤效果,为复发难治性血液系统肿瘤患者提供了新的治疗手段。尽管 CAR-T 疗法已取得巨大成功,仍有 50% 的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 患者对 CAR-T 治疗不能实现完全缓解。这种免疫逃逸可能是由于 CAR-T 功能障碍、抑制性的肿瘤微环境或肿瘤细胞固有因素造成的。本文主要回顾淋巴瘤细胞对 CAR-T 治疗的固有抵抗机制及有前景的逆转策略。

**[关键词]** 嵌合抗原受体; 抵抗机制; 挽救治疗

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标识码]** A

近年来,嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法已经成为多次标准治疗失败恶性血液系统肿瘤患者的新的挽救治疗方法。到目前为止,CAR-T 已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗包括 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

(DLBCL) 在内的多种血液系统肿瘤。尽管 CAR-T 取得突破性进展,但仍有部分患者对这种治疗产生了原发或继发抵抗<sup>[1-2]</sup>。除了肿瘤外部的因素包括 T 细胞耗竭、T 细胞长期存活减少和免疫抑制肿瘤微环境等可导致 CAR-T 疗法失败之外,近期越来越多的学者开始关注肿瘤细胞对于 CAR-T 治疗不敏感 (肿瘤细胞固有抵抗) 的原因。为此,我们总结了近年来 CAR-T 治疗非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的肿瘤细胞固有抵抗机制并讨论相应的挽救策略。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81830002,82150108,31991171)

作者单位:250021 济南,山东第一医科大学附属省立医院化疗科

(颜欣);中国人民解放军总医院生物治疗科(韩为东)

通讯作者:韩为东,E-mail:hanwdrsw@163.com

[19] Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1-2 trial [J]. *Leukemia*, 2022, 36(1): 189-196.

[20] Dai H, Wu Z, Jia H, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 30.

[21] Hu Y, Zhou Y, Zhang M, et al. CRISPR/Cas9-Engineered Universal CD19/CD22 Dual-Targeted CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2764-2772.

[22] Gagelmann N, Ayuk F, Atanackovic D, et al. B cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis [J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(4): 318-327.

[23] Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2267-2280.

[24] Da Via MC, Dietrich O, Truger M, et al. Homozygous BCMA gene deletion in response to anti-BCMA CAR T cells in a patient with multiple myeloma [J]. *Nat Med*, 2021, 27(4): 616-619.

[25] Cummins KD, Gill S. Will CAR T cell therapy have a role in AML? Promises and pitfalls [J]. *Semin Hematol*, 2019, 56(2): 155-163.

[26] Kenderian SS, June CH, Gill S. Generating and Expanding Autologous Chimeric Antigen Receptor T Cells from Patients with Acute Myeloid Leukemia [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1633: 267-276.

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

[28] Mcallister E, Jellusova J. BAFF signaling in B cell metabolism [J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 71: 69-74.

[29] Wong DP, Roy NK, Zhang K, et al. A BAFF ligand-based CAR-T cell targeting three receptors and multiple B cell cancers [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 217.

[30] He X, Feng Z, Ma J, et al. Bispecific and split CAR T cells targeting CD13 and TIM3 eradicate acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2020, 135(10): 713-723.

[31] Morsut L, Roybal KT, Xiong X, et al. Engineering Customized Cell Sensing and Response Behaviors Using Synthetic Notch Receptors [J]. *Cell*, 2016, 164(4): 780-791.

[32] Roybal KT, Rupp LJ, Morsut L, et al. Precision Tumor Recognition by T Cells With Combinatorial Antigen-Sensing Circuits [J]. *Cell*, 2016, 164(4): 770-779.

[33] Fedorov VD, Themeli M, Sadelain M. PD-1- and CTLA-4-based inhibitory chimeric antigen receptors (iCARs) divert off-target immunotherapy responses [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(215): 215ra172.

[34] Williams JZ, Allen GM, Shah D, et al. Precise T cell recognition programs designed by transcriptionally linking multiple receptors [J]. *Science*, 2020, 370(6520): 1099-1104.

[35] Dai Z, Mu W, Zhao Y, et al. T cells expressing CD5/CD7 bispecific chimeric antigen receptors with fully human heavy-chain-only domains mitigate tumor antigen escape [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 85.

[36] Schneider D, Xiong Y, Wu D, et al. Trispecific CD19-CD20-CD22-targeting duoCAR-T cells eliminate antigen-heterogeneous B cell tumors in preclinical models [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(586): eabc6401.

(收稿日期:2022-07-31)

(本文编辑:余晓曼)

## 一、靶抗原的丢失

靶抗原丢失是目前研究最广泛和明确的肿瘤细胞逃逸 CAR-T 治疗的机制<sup>[3]</sup>。对于 DLBCL, 约有 1/3 复发患者可出现 CD19 丢失或下调<sup>[3-6]</sup>。目前已报道的解释抗原阴性复发的机制包括预先存在的抗原阴性肿瘤细胞、突变或剪接变异、影响靶抗原表达的成熟/运输、表位掩蔽和谱系转换等<sup>[7]</sup>。最近, Heard 等<sup>[8]</sup>在细胞和小鼠水平发现 B 细胞 NHL (B-NHL) 中高尔基体驻留的膜内蛋白酶信号肽酶样 3 (SPPL3) 的表达是 CAR-T 治疗抵抗的重要调节因子。SPPL3 的缺失可导致 CD19 糖基化过度, 直接抑制 CAR-T 抗肿瘤细胞毒性。同时, SPPL3 的过表达可能由于 CD19 蛋白被扣留在内质网不能到达膜表面, 从而出现抗原丢失, 进而导致肿瘤细胞抵抗 CAR-T 治疗。

在 CD19 阴性或低表达复发的情况下, B-NHL 细胞可以保留其他 B 细胞的标志物, 如 CD22、CD20 或 CD70a。因此开发靶向两种或多种抗原的 CAR-T 可用于预防和治疗靶抗原阴性逃逸<sup>[9]</sup>。本项目组前期采用串联结构 CD19-CD20 双靶点 CAR-T 治疗 87 例复发难治性 B-NHL, 临床试验结果显示完全缓解 (CR) 率可达 70%, 同时中位无进展生存期 (PFS) 达 27.7 个月, 抗原阴性复发比例仅为 5.7% (5/87)<sup>[10-11]</sup>。以不依赖抗原的方式杀死肿瘤细胞或提高靶抗原的表达也有助于解决抗原阴性复发。增加 CD40L 组成表达的 CAR-T 不仅可通过直接细胞毒性杀伤 CD40<sup>+</sup> 肿瘤细胞, 还可与抗原提呈细胞的 CD40 结合, 从而增加抗原呈递作用, 以招募更多的内源性效应细胞发挥非靶抗原依赖的 T 细胞受体 (TCR) 介导的细胞杀伤作用<sup>[12]</sup>。小分子  $\gamma$  分泌酶抑制剂和苔藓虫素 1 也在临床前研究中被发现可提高癌细胞的靶抗原表达<sup>[13-14]</sup>。

## 二、干扰素 (IFN)- $\gamma$ 信号通路异常

已有相关报道缺失 IFN- $\gamma$  信号与黑色素瘤细胞抵抗免疫检查点抑制剂有关<sup>[15]</sup>。本项目组通过全基因组 CRISPR/Cas9 文库发现多种调控 IFN- $\gamma$  信号通路基因 (包括 JAK1、JAK2、STAT1、IFNGR1 或 IFNGR2) 缺失的肿瘤细胞可逃逸 CAR-T 治疗<sup>[16]</sup>。除此之外, 其他多个团队也发现 IFN- $\gamma$  信号通路异常可影响 CAR-T 疗效。Larson 等<sup>[17]</sup>通过全基因组 CRISPR/Cas9 文库发现 IFN- $\gamma$  信号通路基因 (包括 IFNGR1、JAK1 或 JAK2) 的缺失使胶质母细胞瘤和其他实体肿瘤对 CAR-T 的杀伤更具抵抗性。Haynes 等<sup>[18]</sup>发现与野生型 CAR-T 相比, IFN- $\gamma$  缺陷型 CAR-T 对结肠癌小鼠移植瘤的肿瘤控制效果较差。Arenas 等<sup>[19]</sup>发现肿瘤细胞 JAK2 的

下调可导致肿瘤细胞对靶向 HER2 的 CAR-T 产生继发性抵抗。Jain 等<sup>[20]</sup>发现在 DLBCL 肿瘤中 IFN- $\gamma$  信号与包括程序性死亡配体 1 (PD-L1) 在内的多个检查点配体的表达相关, 且肿瘤患者的 IFN- $\gamma$  信号较高与 CAR-T 扩增下降相关。

增加 CAR-T 分泌 IFN- $\gamma$  可能有助于提高 CAR-T 疗效, Avanzi 等<sup>[21]</sup>设计了分泌 IL-18 的 TRUCKs CAR-T, 其既可增加 IFN- $\gamma$  的分泌, 还可调控肿瘤微环境中的 IFN- $\gamma$  信号通路, 以增强内源性抗肿瘤的免疫反应。

## 三、凋亡信号异常

在 CAR-T 杀伤肿瘤细胞时, 肿瘤细胞自身执行凋亡异常可导致 CAR-T 疗法的失败。CAR-T 依赖 3 种途径杀死靶细胞: 一种是 T 细胞通过分泌颗粒酶和穿孔素来触发线粒体参与的内源性凋亡通路<sup>[22]</sup>; 另一种是死亡受体启动的外源性凋亡通路, 又称为死亡受体凋亡通路; 此外还有细胞因子依赖途径<sup>[23]</sup>。

为了系统地发现肿瘤细胞抵抗 CAR-T 治疗的肿瘤固有因素, 近期本项目组通过全基因组 CRISPR/Cas9 文库筛选技术, 以人 B 淋巴白血病细胞 (Nalm6) 为模型, 进行低效靶比、长时间的 Nalm6 细胞与 CD19 CAR-T 共培养, 挖掘参与 B-NHL 抵抗 CAR-T 治疗的关键功能基因<sup>[16]</sup>。我们发现肿瘤细胞 NOXA 基因缺失可导致肿瘤细胞逃逸 CAR-T 治疗。NOXA 蛋白被称为诱导细胞凋亡的增敏剂, 是一种促细胞凋亡的 B 淋巴细胞瘤 (BCL)-2 家族蛋白<sup>[24]</sup>。本项目组在体内和体外水平发现 B-NHL 中 NOXA 缺失可阻碍 CAR-T 诱导靶细胞发生内源性凋亡, 从而导致肿瘤细胞抵抗 CAR-T 治疗<sup>[16]</sup>。回顾性分析结果提示, NOXA 在约 38% 的 NHL 患者肿瘤中表达缺失或低下 [免疫组织化学 (IHC) 评分 < 4 分], 约 70% NOXA 低表达的 NHL 患者在 6 个月内发生疾病进展, 而仅有 15% NOXA 高表达患者在 6 个月内发生疾病进展<sup>[16]</sup>。更重要的是, 本项目组在细胞及动物水平也发现组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂可上调肿瘤细胞 NOXA 的蛋白水平, 从而逆转患者对 CAR-T 治疗的抵抗。这一研究成果提示 NHL 患者肿瘤样本的 NOXA 表达可用于预测 CAR-T 疗效并对患者分层治疗, NOXA 低表达患者可尝试 HDAC 抑制剂联合 CAR-T 疗法。

在 CAR-T 接触靶细胞后, CAR 参与诱导 Fas 配体 (FasL) 和肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TRAIL) 表达的上调, 使 CAR-T 能够利用死亡受体途径以抗原依赖性和非依赖性的方式杀死肿瘤细胞。Upadhyay 等<sup>[25]</sup>在细胞及动物水平发现使用抗 FasL 抗体或 Fas 缺陷靶细胞来破坏死亡受体途径后可导致 CAR-T 引

发的肿瘤细胞抗原依赖性凋亡和非抗原依赖性的旁观者凋亡减少;同时还发现,在 ZUMA-1 临床试验中,肿瘤样本 Fas 高表达的 NHL 患者在输注 CAR-T 后经历了更持久的临床应答和更长的生存时间;更重要的是,他们发现凋亡抑制因子(IAP)和抗凋亡髓系细胞白血病 1(MCL1)蛋白的抑制剂可提高靶细胞和旁观者肿瘤细胞对 CAR-T 介导的 Fas 依赖性杀伤的敏感性,可作为联合 CAR-T 疗法的候选药物。

Singh 等<sup>[26]</sup>通过 CRISPR 文库筛选发现死亡受体凋亡通路受损是 B-ALL 患者原发抵抗 CAR-T 疗法的新机制。在体外实验通过 CRISPR/Cas9 技术敲除肿瘤细胞促凋亡基因 FADD、BID、CASP8 和 TNFRSF10B 后,肿瘤细胞可抵抗 CAR-T 杀伤。相反,敲除抗凋亡基因(如 CFLAR、TRAF2 和 BIRC2)可提高肿瘤细胞对 CAR-T 杀伤的敏感性。他们发现在靶抗原持续存在时,死亡受体信号受损的肿瘤细胞可导致 CAR-T 发生进展性功能障碍。通过对两项临床试验中 CAR-T 治疗 B-ALL 患者骨髓标本的转录组学分析发现,死亡受体信号评分下降患者体内 CAR-T 扩增减少,输注 CAR-T 后总生存期(OS)缩短。Dufva 等<sup>[27]</sup>通过对高通量药物筛选和全基因组 CRISPR 文库筛选也发现 FADD 和 TNFRSF10B 缺失可导致肿瘤细胞抵抗 CAR-T 疗法,同时还发现 IAP 抑制剂(birinapant, AT-406 和 LCL-161)可显著增强 CAR-T 毒性。

TP53 基因改变是复发难治性侵袭性 B-NHL 患者预后不佳的因素之一<sup>[28]</sup>。Shouval 等<sup>[29]</sup>通过对输注 CAR-T 患者的肿瘤组织进行靶向二代测序,发现 37% 的 B-NHL 患者可发生 TP53 异常[突变和(或)拷贝数改变],同时 TP53 异常与较低的 CR、OS 率相关。TP53 异常患者 1 年 OS 率为 44%,远低于野生型患者(76%)。TP53 异常导致肿瘤细胞抵抗 CAR-T 治疗机制可能与 IFN- $\gamma$  信号和凋亡信号通路受损及浸润的 CAR-T 减少有关。最近,Wei 等<sup>[30]</sup>研究发现抗 CD19 和抗 CD22 CAR(CAR19/22) T 细胞鸡尾酒疗法对于 TP53 异常复发难治性 B-NHL 有效,同时将 CAR-T 治疗与自体干细胞移植相结合可进一步改善这些患者的长期预后,最佳客观缓解率(ORR)可达 92.9%,2 年 PFS 和 OS 率分别为 77.5% 和 89.3%。

#### 四、黏附分子表达异常

最近,本项目组通过全基因组 CRISPR/Cas9 文库筛选发现 B-NHL 细胞 CD81 和 CD58 的缺失可介导肿瘤细胞逃逸 CAR-T 治疗<sup>[31]</sup>。CD81 的缺失可阻止 CD19 成熟和运输至细胞膜上,已被证实是抵抗靶向 CD19 治疗的机制之一<sup>[32]</sup>。CD58 是人类 T 细胞 CD2

分子的配体,在天然细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL 细胞)中,CD58 与 CD2 的相互作用可促进 T 细胞和抗原提呈细胞之间形成免疫突触,增强 TCR 与主要组织相容性复合体(MHC)抗原肽的结合,为 T 细胞增殖、细胞因子的产生和激活提供了必要的共刺激信号<sup>[33]</sup>。

本项目组观察到两种 B-NHL 细胞系的 CD58 缺失对多种 CAR-T 治疗产生抵抗。此外,我们还发现肿瘤细胞中 CD58 缺失导致其与 CAR-T 接触不良,形成受损的免疫突触,CAR 信号激活减弱,从而导致 CAR-T 功能障碍,主要表现为 CAR-T 增殖减慢、脱颗粒减少、细胞因子分泌减少、细胞不良反应降低及 CAR-T 死亡增多等。最近,Romain 等<sup>[34]</sup>和 Majzner 等<sup>[35]</sup>均发现在接受 CD19 CAR-T 治疗的复发难治性 B-NHL 患者中,治疗前肿瘤样本中 CD58 高表达患者显示出对 CAR-T 治疗的高 CR 率和高生存率。B-NHL 患者 CD58 的基因突变具有种族差异影响,在西方国家的 B-NHL 患者中,CD58 基因的遗传缺失率约为 20%,蛋白表达下降的发生率约为 67%<sup>[36]</sup>;然而我国 B-NHL 患者 CD58 基因突变率仅约 5%~10%<sup>[37-38]</sup>,远低于西方人群。

Majzner 等<sup>[35]</sup>提出 CD58-CD2 相互作用的受损可通过整合 CD2 共刺激结构域的二代 CAR-T 进行挽救,然而这种新型 CAR-T 仅在细胞实验和小鼠实验中表现出增强的疗效,尚未在患者中测试。CD58 的表达可受遗传和表观调控<sup>[36]</sup>,选择合适的表观遗传调节剂提高 CD58 的表达可能有助于逆转 CAR-T 治疗抵抗。

#### 五、抑制性配体的表达

抑制性配体 PD-L1 和 PD-L2 可由肿瘤细胞或肿瘤微环境中其他细胞表达,这些配体在与其受体[即程序性死亡受体 1(PD-1)]结合时可阻止 CAR-T 活化,从而导致免疫逃逸。Neelapu 等<sup>[39]</sup>发现在 ZUMA-1 试验中,Axi-Cel 治疗后 21 例 B-NHL 患者出现疾病进展,其中 13 例表达 PD-L1,提示 B-NHL 患者 PD-L1 高表达可作为 CAR-T 疗效差的预测标志物。近期,本项目组分析了 5 例复发难治性 B-NHL 患者在 CAR-T 输注后复发或进展后给予抗 PD-1 治疗,其中 3 例出现应答[2 例 CR,1 例部分缓解(PR)],2 例患者出现疾病进展。肿瘤标本免疫组织化学检测显示,PD-1/PD-L1 在抗 PD-1 治疗有应答反应患者中的表达水平高于无应答反应患者。因此,本项目组提出,对于 CAR-T 治疗失败后复发难治性 B-NHL 患者,如果肿瘤细胞表达 PD-L1,肿瘤浸润性 T 细胞中 PD-1 水平较高,则释放对免疫检查点的抑制可能有助于增效 CAR-T 治疗<sup>[40]</sup>。

## 六、总结

发现肿瘤细胞抵抗 CAR-T 治疗的机制对于开发提高 CAR-T 疗效的策略具有关键的指导意义。靶抗原的丢失是研究最广泛的 CAR-T 治疗抵抗机制,现在已开发包括多靶点抗原的 CAR-T 来克服和预防由于靶抗原的丢失带来的治疗抵抗问题。最近,肿瘤细胞逃逸 CAR-T 杀伤的其他机制,如 IFN- $\gamma$  信号通路异常、凋亡信号的异常、黏附分子的缺失及抑制性配体的表达增高也逐渐被发现,尽管针对这些新发现的抵抗机制都有相应的策略进行规避,但这些策略大多数都处于临床前阶段,仍需要应用于更多的患者并进行评价。最后,随着 CAR-T 广泛的商品化应用,发现患者对于 CAR-T 的抵抗机制有助于精准预测 CAR-T 疗效并设计合适的产品提高其疗效。

## 参 考 文 献

[1] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 31-42.

[2] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56.

[3] Plaks V, Rossi JM, Chou J, et al. CD19 target evasion as a mechanism of relapse in large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel [J]. *Blood*, 2021, 138(12): 1081-1085.

[4] Dourthe ME, Rabian F, Yakouben K, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2021, 35(12): 3383-3393.

[5] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR-T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-2544.

[6] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2545-2554.

[7] Singh N, Orlando E, Xu J, et al. Mechanisms of resistance to CAR-T cell therapies [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 65: 91-98.

[8] Heard A, Landmann JH, Hansen AR, et al. Antigen glycosylation regulates efficacy of CAR-T cells targeting CD19 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3367.

[9] Larson RC, Maus MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR-T cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(3): 145-161.

[10] Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR-Therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1-2 trial [J]. *Leukemia*, 2022, 36(1): 189-196.

[11] Tong C, Zhang Y, Liu Y, et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 136(14): 1632-1644.

[12] Kuhn NF, Purdon TJ, Van Leeuwen DG, et al. CD40 Ligand-Modified Chimeric Antigen Receptor T Cells Enhance Antitumor Function by Eliciting an Endogenous Antitumor Response [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 473-488, e6.

[13] Pont MJ, Hill T, Cole GO, et al. gamma-Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 134(19): 1585-1597.

[14] Ramakrishna S, Highfill SL, Walsh Z, et al. Modulation of Target Antigen Density Improves CAR-T-cell Functionality and Persistence [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(17): 5329-5341.

[15] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-829.

[16] Yan X, Chen D, Wang Y, et al. Identification of NOXA as a pivotal regulator of resistance to CAR-T-cell therapy in B-cell malignancies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 98.

[17] Larson RC, Kann MC, Bailey SR, et al. CAR-T cell killing requires the

IFN $\gamma$  pathway in solid but not liquid tumours [J]. *Nature*, 2022, 604(7906): 563-570.

[18] Haynes NM, Trapani JA, Teng MW, et al. Rejection of syngeneic colon carcinoma by CTLs expressing single-chain antibody receptors codelivering CD28 costimulation [J]. *J Immunol*, 2002, 169(10): 5780-5786.

[19] Arenas EJ, Martinez-Sabadell A, Rius Ruiz I, et al. Acquired cancer cell resistance to T cell bispecific antibodies and CAR-T targeting HER2 through JAK2 down-modulation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1237.

[20] Jain MD, Zhao H, Wang X, et al. Tumor interferon signaling and suppressive myeloid cells are associated with CAR-T-cell failure in large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 137(19): 2621-2633.

[21] Avanzi MP, Yeku O, Li X, et al. Engineered Tumor-Targeted T Cells Mediate Enhanced Anti-Tumor Efficacy Both Directly and through Activation of the Endogenous Immune System [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(7): 2130-2141.

[22] Messmer MN, Snyder AG, Oberst A. Comparing the effects of different cell death programs in tumor progression and immunotherapy [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 115-129.

[23] Lemoine J, Ruella M, Houot R. Overcoming Intrinsic Resistance of Cancer Cells to CAR-T-Cell Killing [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23): 6298-6306.

[24] Morsi RZ, Hage-Sleiman R, Kobeissy H, et al. Noxa: Role in Cancer Pathogenesis and Treatment [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18(10): 914-928.

[25] Upadhyay R, Boiarsky JA, Pantsulaia G, et al. A Critical Role for Fas-Mediated Off-Target Tumor Killing in T-cell Immunotherapy [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3): 599-613.

[26] Singh N, Lee YG, Shestova O, et al. Impaired death receptor signaling in leukemia causes antigen-independent resistance by inducing CAR-T cell dysfunction [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(4): 552-567.

[27] Dufva O, Koski J, Maliniemi P, et al. Integrated drug profiling and CRISPR screening identify essential pathways for CAR-T-cell cytotoxicity [J]. *Blood*, 2020, 135(9): 597-609.

[28] Xu-Monette ZY, Medeiros LJ, Li Y, et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies [J]. *Blood*, 2012, 119(16): 3668-3683.

[29] Shouval R, Alarcon Tomas A, Fein JA, et al. Impact of TP53 Genomic Alterations in Large B-Cell Lymphoma Treated With CD19-Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4): 369-381.

[30] Wei J, Xiao M, Mao Z, et al. Outcome of aggressive B-cell lymphoma with TP53 alterations administered with CAR-T-cell cocktail alone or in combination with ASCT [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 101.

[31] Yan X, Chen D, Ma X, et al. CD58 loss in tumor cells confers functional impairment of CAR-T cells [J]. *Blood Adv*, 2022. [Epub ahead of print]

[32] Braig F, Brandt A, Goebeler M, et al. Resistance to anti-CD19/CD3 BiTE in acute lymphoblastic leukemia may be mediated by disrupted CD19 membrane trafficking [J]. *Blood*, 2017, 129(1): 100-104.

[33] Anton Van Der Merwe P, Davis SJ, Shaw AS, et al. Cytoskeletal polarization and redistribution of cell-surface molecules during T cell antigen recognition [J]. *Semin Immunol*, 2000, 12(1): 5-21.

[34] Romain G, Strati P, Rezvan A, et al. Multidimensional single-cell analysis identifies a role of CD2-CD58 interactions for clinical antitumor T cell responses [J]. *J Clin Invest*, 2022. [Epub ahead of print]

[35] Majzner RG, Frank MJ, Mount C, et al. Aberrations Limit Durable Responses to CD19 CAR in Large B Cell Lymphoma Patients Treated with Axicabtagene Ciloleucel but Can be Overcome through Novel CAR Engineering [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1): 53-54.

[36] Challa-Malladi M, Lieu YK, Califano O, et al. Combined genetic inactivation of beta2-Microglobulin and CD58 reveals frequent escape from immune recognition in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(6): 728-740.

[37] Huo YJ, Xu PP, Fu D, et al. Molecular heterogeneity of CD30<sup>+</sup> diffuse large B-cell lymphoma with prognostic significance and therapeutic implication [J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(3): 48.

[38] Cao Y, Zhu T, Zhang P, et al. Mutations or copy number losses of CD58 and TP53 genes in diffuse large B cell lymphoma are independent unfavorable prognostic factors [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 83294-83307.

[39] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Long-Term Follow-up ZUMA-1: A Pivotal Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel; KTE-C19) in Patients with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) [J]. 2017, 130: 578-578.

[40] Wang C, Shi F, Liu Y, et al. Anti-PD-1 antibodies as a salvage therapy for patients with diffuse large B cell lymphoma who progressed/relapsed after CART19/20 therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 106.

(收稿日期: 2022-08-21)

(本文编辑: 余晓曼)