

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0301

• 特约来稿 •



冯晓明 中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）研究员，博士生导师，协和学者特聘教授，天津市131人才第一层人选。曾获国家自然科学基金优秀青年基金、天津市杰出青年基金。主要从事T细胞的基础和转化研究。在国际上首次发现Foxp1和Lkb1等分子开关对效应/调节T细胞的重要控制作用；与临床学者合作研究了多个CAR-T新策略。在*Lancet Oncol*、*JCO*、*Nat Immunol*、*Blood*等期刊上发表论文30余篇。曾获美国Wistar研究所Ching Jer Chern Memorial Award、天津市教岗先锋等荣誉。

T系白血病的CAR-T治疗：进展、困境和未来出路

韩雅静^{1,2}，赵丽平^{1,2}，唐凯婷^{1,2}，牛卿^{1,2}，潘静³，冯晓明^{1,2,4}

CAR-T Therapy for T-lineage Leukemia: Progress, Dilemmas, and Way Forward

HAN Yajing^{1,2}, ZHAO Liping^{1,2}, TANG Kaiting^{1,2}, NIU Qing^{1,2}, PAN Jing³, FENG Xiaoming^{1,2,4}

1. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; 2. Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China; 3. Department of Hemato-Oncology and Immunotherapy, Beijing Gobroad Hospital, Gobroad Medical Group, Beijing 102206, China; 4. Central Laboratory, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding Author: FENG Xiaoming, E-mail: fengxiaoming@ihcams.ac.cn

Abstract: Tumor immunotherapy occupies a pivotal position in the field of hematological malignancies. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy has established a new therapeutic pattern for hematological immunotherapy and achieved satisfactory clinical results in the treatment of B-lineage hematological malignancies. However, CAR T-cell therapy has some limitations in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia because of the presence of CAR T-cell fratricide, tumor cell contamination, T-cell aplasia, and other clinically relevant problems. Therefore, the current major challenge is overcoming the existing bottlenecks to optimize CAR-T therapy and improve its efficacy against T-ALL while improving the prognosis of patients.

Key words: Cellular immunotherapy; Chimeric antigen receptor T-cell therapy; T-cell acute lymphoblastic leukemia

Funding: National Key R&D Program of China (No.2021YFA1100703); Tianjin Municipal Science and Technology Commission Grant (No.21JCQNJC01750)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

收稿日期：2024-04-04；修回日期：2024-05-06

基金项目：国家重点研发计划（2021YFA1100703）；天津市科技计划项目（21JCQNJC01750）

作者单位：1. 300020 天津，中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所），血液与健康全国重点实验室，国家血液系统疾病临床医学研究中心，细胞生态海河实验室；2. 301600 天津，天津医学健康研究院；3. 102206 北京，高博医疗集团，北京高博医院血液肿瘤免疫治疗科；4. 350001 福州，福建医科大学附属协和医院中心实验室

通信作者：冯晓明（1979-），男，博士，教授，主要从事CAR-T细胞治疗的研究，E-mail: fengxiaoming@ihcams.ac.cn，ORCID: 0000-0002-2855-5871

作者简介：韩雅静（2000-），女，本科在读，主要从事CAR-T细胞治疗的研究，ORCID: 0009-0000-4458-2004

摘要: 免疫治疗在血液恶性肿瘤治疗领域有着举足轻重的地位, 而其中嵌合抗原受体 (CAR) T细胞疗法为血液恶性肿瘤免疫治疗构建了新的治疗格局, 在B系血液恶性肿瘤治疗领域收获了较为满意的临床效果。而由于存在CAR-T细胞自相残杀、肿瘤细胞污染、持续性T细胞缺乏等临床相关问题, CAR-T细胞疗法在治疗急性T淋巴细胞白血病 (T-ALL) 时受到一定限制。因此, 突破现有瓶颈, 对T-ALL的CAR-T疗法进行优化, 提高疗效的同时改善患者的预后, 是当前的主要任务。

关键词: 细胞免疫疗法; CAR-T细胞疗法; 急性T淋巴细胞白血病

中图分类号: R733.71

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

急性T淋巴细胞白血病是未成熟T细胞克隆性异常增殖所导致的一种血液恶性肿瘤, 具有预后差、易复发的特点^[1-2], 这也决定了其对新细胞免疫治疗方案的迫切需求。近年来, 聚焦于T淋巴细胞白血病的临床与基础研究不断增多。嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T细胞疗法作为目前最具前景的血液恶性肿瘤治疗方法之一, 基于CAR-T细胞优越的特异性抗肿瘤活性, 在治疗复发/难治急性B淋巴细胞白血病 (B cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 领域中取得了一系列突破性进展, 然而针对急性T淋巴细胞白血病 (T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL) 的CAR-T疗法目前仍处于临床研究阶段。对此, 本文总结了CAR-T细胞疗法在T-ALL领域中的相关研究进展及瓶颈, 并对优化未来CAR-T细胞疗法治疗T-ALL作了展望与思考。

1 CAR-T治疗T-ALL的相关进展

1.1 已进入临床试验阶段的T-ALL靶点

1.1.1 CD7 CD7是特异性表达于T淋巴细胞及NK细胞的一种跨膜糖蛋白, 同时广泛表达于多数T系血液恶性肿瘤细胞表面, 从而使其成为一个CAR-T细胞免疫治疗的关键靶点^[3-4]。当前对于靶向CD7的CAR-T细胞治疗T-ALL已获得较多的临床研究数据, 且取得了较好的临床效果。Pan等^[5]最早公布的应用供者来源CD7 CAR-T细胞治疗T-ALL患者的I期临床研究数据中, 患者完全缓解率可达90%。健康供者来源的T淋巴细胞在质量和数量上有所保证, 缩短了CAR-T细胞制备的时间窗, 降低了制备失败的概率^[6]。值得注意的是, 供者CAR-T细胞在临床应用中, 较多患者经历了移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) ^[5]。Hu等^[7]

通过敲除T细胞表面受体 (T cell receptor, TCR) 以降低临床出现移植物抗宿主病的风险。同时他们发现内源性CD4⁺T细胞可能是导致移植排斥发生的主要因素, 故通过敲除人类白细胞抗原-II类 (human leukocyte antigen class II, HLA-II) 降低发生移植排斥的风险。Chiesa等^[8]首次尝试通过碱基编辑制备通用型CAR-T细胞, 将基因编辑技术在CAR-T细胞领域的应用进行新的阐释。然而, 由于CD7不仅广泛表达于T-ALL细胞, 还表达于几乎90%~96%的正常T细胞表面, 故将CD7作为治疗靶点需要考虑可能出现的CAR-T细胞自相残杀问题^[4]。由此, 多数研究者尝试利用规律成簇间隔短回文重复 (clustered regularly interspaced short palindromic repeat, CRISPR Cas9) 等基因编辑技术敲除CD7基因, 或通过应用内质网滞留信号阻断CD7表达^[7-11]。Lu等^[12-13]尝试通过自然筛选CD7⁻T细胞, 将自然选择出的CD7⁻CAR-T细胞 (NS7CAR)、天然存在的CD7⁻T细胞制备的CAR-T细胞 (Neg7CAR) 及利用基因编辑敲除CD7的CAR-T细胞 (KO7CAR) 三者进行对比, 证实了制备NS7CAR方法的可行性及该产品在临床上优越的安全有效性, 在简化CD7⁻CAR-T细胞制备步骤的同时规避了基因编辑技术可能带来的脱靶风险。与健康供者来源的CAR-T细胞相比, 自体CAR-T细胞则不会导致GVHD, 为无相合供者的患者提供了接受治疗的可能性。由于自体CAR-T细胞制备过程中可能会出现肿瘤细胞污染产品的问题, 研究者利用肿瘤细胞与正常T细胞之间存在的表型差异, 即肿瘤细胞多为CD3⁺或CD4⁺/CD8⁺, 通过筛选CD3⁺或者CD4⁺/CD8⁺T细胞制备CAR-T细胞^[11-12]。在应用CD7 CAR-T细胞治疗T-ALL患者的临床研究数据中, CD7 CAR-T细胞表现出优越的抗肿瘤活性。除常见于CAR-T细胞治疗中所出现的细胞因子综合征 (cytokine release syndrome, CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) 等不良反应, 临床上出现的较为严重且持续时间较长的T细胞缺乏会进一步造成患者继发性免疫缺陷, 导致突出的临床感染问题。此外现阶段应用CD7 CAR-T细胞治疗T-ALL患者, 临床上CD7阳性或阴性复发率约在20%~50%^[7,9,11-14]。

1.1.2 CD5 CD5在约80%的急性T淋巴细胞白血病/淋巴瘤中表达, 是T系恶性血液肿瘤特征性表面标志之一。但同样, CD5也表达于正常的T淋巴细胞, 及小部分B1细胞^[15-16]。与CD7不同, CD5 CAR-T细胞制备过程中, 细胞表面的CD5表达量自

然下调,而不会引起明显的CAR-T细胞之间的自相残杀,也能获得较为良好的CAR-T细胞扩增结果^[17]。目前CD5 CAR-T细胞在临床上的尝试尚不如CD7 CAR-T细胞广泛,虽然CD5 CAR-T细胞无需基因编辑等其他手段来阻止CD5的表达,但其现如今所获得的临床结局并不如CD7 CAR-T细胞理想。在已公布的I期临床试验数据中,CD5 CAR-T细胞治疗T系血液恶性肿瘤最终患者2个月客观缓解率约44%^[18-19]。与此同时,研究者也在不断尝试提高CD5 CAR-T细胞的抗肿瘤效应。有研究发现,与制备过程中CD5表达自然下调的CAR-T细胞相比,通过CRISPR Cas9敲除CD5基因可增强CD5 CAR-T细胞的扩增能力,提高其抗肿瘤活性^[20]。通过在CAR结构上加入IL-15,以增强CD5 CAR-T细胞抗肿瘤效应^[21]。与含CD28共刺激域的CD5 CAR-T细胞相比,含4-1BB共刺激域的CD5 CAR-T细胞表现出更强的抗肿瘤活性,但CAR-T细胞出现了更为明显的自相残杀现象^[22]。而早期前体T细胞急性淋巴细胞白血病(early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, ETP-ALL)一般不表达CD5^[23],故CD5 CAR-T细胞疗法的应用对于这部分患者来说存在局限性。CD5治疗T-ALL的安全性和有效性仍需更多的临床试验加以确定。

1.2 尚处于临床前研究阶段的其他T-ALL靶点

根据T细胞受体不同,T淋巴细胞可分为 $\alpha\beta$ T细胞与 $\gamma\delta$ T细胞两类,前者占据T细胞的大部分比例^[24]。 $\alpha\beta$ T细胞上的TCR由 α 链和 β 链构成,其中 β 链由TRBC1基因或TRBC2基因编码,故T淋巴细胞上独立表达TRBC1或TRBC2,正常人体内包含上述两类T淋巴细胞亚群^[25]。但肿瘤细胞仅单一表达TRBC1或TRBC2。由此Macioci等^[26]设计了靶向TRBC1的CAR-T细胞,并验证了该CAR-T细胞在TRBC1⁺肿瘤小鼠模型中的特异性抗肿瘤活性,同时发现TRBC2⁺的正常T细胞得以保留。这一特点减少了CAR-T细胞对其他正常T淋巴细胞的杀伤,一定程度上保证正常免疫功能的运行,降低了后续T细胞缺乏引起继发性免疫缺陷的风险。但TRBC CAR-T细胞普遍适用于成熟T细胞淋巴瘤,而TRBC在T-ALL中的表达仅约15%~20%^[27]。TCRB1或TRBC2可作为CAR-T细胞治疗T-ALL的潜在靶点,但其应用广泛性需要考虑,同时也需要更多的临床数据支撑其治疗的安全性及有效性。

T-ALL患者体内表达CD99的肿瘤细胞占比大,可用于化疗后微小残留病灶(minimal residual

disease, MRD)的检测及T-ALL复发的诊断^[28]。相较于正常T淋巴细胞,CD99在T-ALL细胞上表达量更高^[29],故可尝试将CD99作为CAR-T细胞免疫疗法治疗T-ALL的靶点。Shi等^[30]基于一种低亲和力的抗CD99抗体(12E7)制备靶向CD99的CAR-T细胞,使其可特异性识别T-ALL细胞,减少对表达CD99的正常血细胞的杀伤。该CD99 CAR-T细胞在肿瘤小鼠模型中展现出良好的抗肿瘤效应,为后续临床试验提供一定的参考。但需要注意的是CD99几乎在人体内所有类型的细胞表面低水平表达,也在胰岛细胞、皮质胸腺细胞等一些特定细胞类型中高表达^[31]。其在细胞凋亡、T细胞分化和蛋白质转运等方面发挥着重要功能,同时调控白细胞等多种免疫细胞的跨内皮迁移,影响着人体免疫功能的发挥^[31]。故在保证CD99 CAR-T细胞有效性的同时,靶向正常细胞对人体正常生理功能的影响是我们需要考虑的另一关键问题。如何使CD99成为治疗T-ALL的理想靶点,需要更多的探索与尝试。

CD1a是皮质T-ALL的特异性表面标志。在正常组织中,CD1a通常表达于皮质胸腺细胞及朗格汉斯细胞,而在胸腺组织外的T淋巴细胞及CD34⁺造血干/祖细胞中不表达^[32-34]。由此,规避了CAR-T细胞自相残杀问题及CAR-T细胞靶向正常T细胞可能造成的继发性免疫缺陷风险,故CD1a也许可作为治疗皮质T-ALL的一个安全可行的靶点。在靶向CD1a的CAR-T细胞的临床前研究中,其显示出良好的扩增能力及抗肿瘤活性^[35]。实际上,皮质T-ALL患者通常预后良好^[36],复发/难治皮质T-ALL患者数量有限,需要考虑该靶点在T系血液恶性肿瘤中的普适性。CD1a CAR-T细胞的临床安全性及有效性尚需证实,与此同时,CAR-T细胞杀伤正常组织中的皮质胸腺细胞及朗格汉斯细胞所带来的临床后果尚未可知。

现阶段,将趋化因子受体作为治疗靶点在实体瘤领域已有一定的临床基础。而在血液肿瘤领域,关于趋化因子受体靶点的尝试目前进展到对CCR4和CCR9的研究。CCR4在大部分成人T细胞白血病/淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤以及30%~40%的外周T细胞淋巴瘤中表达^[37-38]。而CCR9约在80%的T-ALL细胞中表达^[39]。临床前研究已经证实CCR4 CAR-T细胞和CCR9 CAR-T细胞具有良好的抗肿瘤活性^[39-40]。除肿瘤细胞外,CCR4还主要表达于辅助型T细胞的Th2和Th17亚群以及Treg细胞,而后者在肿瘤免疫抑制方面发挥重要作用^[40-41]。CCR4

CAR-T细胞在杀伤肿瘤细胞外, 靶向CCR4⁺Treg细胞是否能进一步增强其抗肿瘤活性需要进一步研究。而由于CCR9在正常外周血T细胞上的表达量较小^[39], CCR9 CAR-T细胞可能不需要考虑自相残杀以及靶向正常免疫细胞可能带来的免疫缺陷问题。无论是CCR4 CAR-T细胞还是CCR9 CAR-T细胞, 其在临床中应用的可行性仍需进一步证实。

CD30是霍奇金淋巴瘤的经典标志物, 而当前的临床研究也多集中于应用CD30 CAR-T细胞治疗霍奇金淋巴瘤, 且收获了一定的临床效果^[42-43]。而实际上CD30约在半数外周T细胞淋巴瘤中表达^[44], 且临床前研究也证实了其抗肿瘤能力^[45]。但在已公布的临床研究数据中, CD30 CAR-T细胞在治疗霍奇金淋巴瘤和T细胞淋巴瘤时虽然表现出较低的毒性, 但其疗效仍需进一步提升^[43]。

CD4在外周T细胞淋巴瘤细胞上广泛表达, 也于部分T-ALL细胞中表达, 而在造血干细胞上不表达^[46-47]。临床前研究表明, CD4 CAR-T细胞具备良好的杀伤CD4⁺肿瘤细胞的能力^[48-50]。在T细胞分化发育过程中, CD4⁺CD8⁺T细胞在经历阳性选择后, 会向CD4⁺T细胞或CD8⁺T细胞转变, 最终表现为单阳性^[51]。这一特点使CD8⁺T细胞得以保留, 保证部分免疫功能的正常运行。然而, 患者体内大量CD4⁺T细胞的缺乏对免疫功能的影响程度仍不能确定, 故而仍需不断优化CD4 CAR-T细胞疗法。

CD3广泛表达各类T细胞亚群的这一特点所带来的CAR-T细胞自相残杀问题, 使得制备过程中无法获得足够的CD3 CAR-T细胞。通过基因编辑等方法敲除TCR $\alpha\beta$ /CD3可达到理想的CAR-T细胞扩增水平, 同时保证了CD3 CAR-T细胞的抗肿瘤活性^[52]。但应用于临床时不可避免靶向患者体内正常T细胞, 需要考虑由此可能带来较严重的长期T细胞缺乏问题。

2 CAR-T治疗T-ALL的现有困境

2.1 CAR-T细胞自相残杀

由于治疗时所选择的抗原靶点在正常T细胞与肿瘤细胞表面同时表达, 故CAR-T细胞在制备及扩增过程中不可避免会出现自相残杀现象, 从而一定程度上限制其抗肿瘤能力。这一问题在一定程度上取决于我们治疗时选择的抗原靶点。一般来说, 广泛表达于各类T系血液恶性肿瘤的抗原也同样广泛表达于正常的T细胞, 如CD7或CD5^[3-4, 15-16]。目前靶向这些抗原的CAR-T细胞通过内质网滞留靶抗原, 敲除靶抗原基因或自然筛选靶抗原阴性细胞, 有效

降低了CAR-T互相残杀, 已经在治疗T系血液恶性肿瘤领域能够得以初步应用。而为了最大程度的避免自相残杀问题, 也可以选择那些在肿瘤细胞表面特异性表达, 但是在正常T细胞不表达的相关抗原。但这些靶点可能仅在部分T-ALL细胞中表达而使其应用受到限制。而对于应用CRISPR Cas9基因编辑技术等解决CAR-T细胞互相残杀问题并不是绝对安全的, 因为这也可能造成对非目标基因的修饰等其他不良影响^[53], 同时一定程度上增加了制备成本。解决CAR-T细胞自相残杀这一问题, 是CAR-T细胞应用于T-ALL治疗领域发展的关键点。

2.2 制备自体CAR-T细胞时存在肿瘤细胞污染

通过外周血细胞单采获得T-ALL患者自体健康T细胞来制备CAR-T细胞时, 无法保证所分离的血细胞中没有肿瘤细胞, 尤其是对于肿瘤负荷重或复发/难治T-ALL患者。若CAR基因转入肿瘤细胞, 可能导致CAR分子遮蔽细胞表面抗原, 发生肿瘤细胞免疫逃逸, 而出现阴性复发的情况^[54]。有研究者通过CD3⁺或CD4⁺/CD8⁺磁珠分选方法, 以实现自体CAR-T细胞产品不被肿瘤细胞污染的目标^[11-12]。而应用供者来源CAR-T细胞可能会发生移植物抗宿主病, 造成CAR-T细胞扩增受限以及在体内的持续时间缩短, 影响患者的预后甚至威胁其生命^[6]。通过敲除TCR和MHC分子制备通用CAR-T细胞, 同样需要提升CAR-T细胞在体内的扩增能力, 以此提供更多CAR-T细胞治疗T-ALL的可能性。

2.3 持续性T细胞缺乏及感染风险

抗原靶点在正常T细胞与肿瘤细胞上同时表达不仅会引起CAR-T细胞间的自相残杀, 也会造成CAR-T细胞靶向患者体内正常T细胞, 从而出现长期的T细胞缺乏。CD19/CD22 CAR-T细胞杀伤B系血液恶性肿瘤患者体内正常B细胞所致其出现的免疫缺陷, 可通过静脉输注免疫球蛋白降低感染风险^[55]。对于T-ALL患者, 长期的T细胞缺乏同样会面临感染风险, 但目前尚无良好的替代治疗方案。CAR-T细胞治疗后出现感染在已有的临床试验中较为多见, 而感染背后的原因难以明确解释, 可能包括正常T细胞的缺乏、全血细胞减少症以及在控制GVHD时使用免疫抑制剂等。而其中严重感染占比大, 甚至于感染后死亡的病例也并不少见, 从而影响了患者的长期生存质量^[13-14]。针对这一风险, 部分研究者尝试通过应用特异性靶点来解决。此外, 也可在CAR-T细胞治疗T-ALL获得完全缓解后尽快桥接造血干细胞移植或输注纯化CD34⁺干细胞以促进

进血象恢复,降低患者临床感染及后续复发风险^[14]。

3 CAR-T治疗T-ALL的未来展望

基于上述的已知临床问题, CAR-T细胞治疗T-ALL的进一步优化与发展思路,可分为以下几个方面:(1)在持续优化当前靶点应用手段的基础上,尝试研发新的靶点。如前所述,不同靶点在肿瘤细胞及正常组织中有着不同的表达特点,而如何充分利用这些特点,找到在肿瘤高表达而在正常T细胞不表达或者低表达的靶抗原,避免CAR-T细胞互相残杀和对正常T细胞的杀伤,降低持续T细胞缺乏对患者的不利影响,实现抗肿瘤活性最大化,是优化当前CAR-T治疗的关键点;(2)对于复发患者,能够让其再次达完全缓解的方法寥寥无几。目前该问题的应对方法尚不成熟,且不同程度影响了患者的长期生存情况。双靶点CAR-T细胞或序贯输注CAR-T细胞在B系血液恶性肿瘤的治疗中也展示出了良好的有效性和安全性^[56-57],这些策略具有降低抗原丢失复发的潜能^[57],其在T-ALL治疗领域中能否降低复发率也有待探索;(3)进一步优化通用型CAR-T细胞。现已批准的CAR-T产品在临床上的高昂定价使患者望而却步,个性定制使其失去了临床应用的普适性。通用型CAR-T在节省患者的时间和经济成本的同时降低患者在CAR-T细胞制备过程中因疾病进展而失去治疗机会的风险。现有通用CAR-T细胞治疗T-ALL存在扩增时间较短的问题,将来进一步优化通用CAR-T细胞扩增能力并降低基因编辑的风险将有可能进一步推动通用CAR-T细胞在T-ALL治疗中的应用;(4)联合其他治疗方案。对于CAR-T细胞治疗T-ALL所面临的长期的T细胞缺乏,可在患者CAR-T治疗达完全缓解后桥接造血干细胞移植。一方面尽快恢复患者的造血功能,另一方面将其作为巩固治疗而尽可能降低患者的复发风险;(5)在CAR结构中引入自杀基因或在合适的时机使用药物(如西妥昔单抗)消除CAR-T细胞^[58],以控制CAR-T细胞在患者体内的持续时间,缩短T细胞缺乏的时间,可能提高治疗的安全性。

4 结语

综合当下的研究进展, CAR-T疗法给T-ALL患者带来了新希望,但我们仍有很长的一段路才能最终实现CAR-T疗法在T-ALL领域中的临床应用。现阶段,有关于CAR-T细胞治疗T-ALL的临床试验不断增多,我们期待收获更多的临床数据以及安全有

效的治疗方案,进而为临床工作者提供相关指导,为患者寻找治疗的最优解。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Belver L, Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(8): 494-507.
- [2] Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(6): e577.
- [3] Png YT, Vinanica N, Kamiya T, *et al*. Blockade of CD7 expression in T cells for effective chimeric antigen receptor targeting of T-cell malignancies[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(25): 2348-2360.
- [4] Kim MY, Cooper ML, Jacobs MT, *et al*. CD7-deleted hematopoietic stem cells can restore immunity after CAR T cell therapy[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(16): e149819.
- [5] Pan J, Tan Y, Wang G, *et al*. Donor-Derived CD7 Chimeric Antigen Receptor T Cells for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: First-in-Human, Phase I Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(30): 3340-3351.
- [6] Testa U, Sica S, Pelosi E, *et al*. CAR-T Cell Therapy in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2024, 16(1): e2024010.
- [7] Hu Y, Zhou Y, Zhang M, *et al*. Genetically modified CD7-targeting allogeneic CAR-T cell therapy with enhanced efficacy for relapsed/refractory CD7-positive hematological malignancies: a phase I clinical study[J]. *Cell Res*, 2022, 32(11): 995-1007.
- [8] Chiesa R, Georgiadis C, Syed F, *et al*. Base-Edited CAR7 T Cells for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(10): 899-910.
- [9] Li S, Wang X, Liu L, *et al*. CD7 targeted "off-the-shelf" CAR-T demonstrates robust in vivo expansion and high efficacy in the treatment of patients with relapsed and refractory T cell malignancies[J]. *Leukemia*, 2023, 37(11): 2176-2186.
- [10] Li S, Wang X, Yuan Z, *et al*. Eradication of T-ALL Cells by CD7-targeted Universal CAR-T Cells and Initial Test of Ruxolitinib-based CRS Management[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1242-1246.
- [11] Zhang M, Chen D, Fu X, *et al*. Autologous Nanobody-Derived Fratricide-Resistant CD7-CAR T-cell Therapy for Patients with Relapsed and Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/ Lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(13): 2830-2843.
- [12] Lu P, Liu Y, Yang J, *et al*. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for T-ALL/LBL: first-in-human phase I clinical trial[J]. *Blood*, 2022, 140(4): 321-334.
- [13] Zhang X, Yang J, Li J, *et al*. Analysis of 60 patients with relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma treated with CD7-targeted chimeric antigen receptor-T cell therapy[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(12):

- 1898-1908.
- [14] Tan Y, Shan L, Zhao L, *et al.* Long-term follow-up of donor-derived CD7 CAR T-cell therapy in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 34.
- [15] Addakiri S, Bencharef H, Jaddaoui S, *et al.* Immunophenotype of Acute Lymphoblastic Leukemia: The Experience of University Hospital Centre Casablanca - Morocco[J]. *Clin Lab*, 2023, 69(9).
- [16] Yoshimoto M. The ontogeny of murine B-1a cells[J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(5): 622-627.
- [17] Mamonkin M, Rouce RH, Tashiro H, *et al.* A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies[J]. *Blood*, 2015, 126(8): 983-992.
- [18] Hill LC, Rouce RH, Smith TS, *et al.* Safety and Anti-Tumor Activity of CD5 CAR T-Cells in Patients with Relapsed/Refractory T-Cell Malignancies[J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement 1): 199.
- [19] RRouce RH, Hill LC, Smith TS, *et al.* Early Signals of Anti-Tumor Efficacy and Safety with Autologous CD5. CAR T-Cells in Patients with Refractory/Relapsed T-Cell Lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 654.
- [20] Chun I, Kim KH, Chiang YH, *et al.* CRISPR-Cas9 Knock out of CD5 Enhances the Anti-Tumor Activity of Chimeric Antigen Receptor T Cells[J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1): 51-52.
- [21] Feng J, Xu H, Cinquina A, *et al.* Treatment of Aggressive T Cell Lymphoblastic Lymphoma/leukemia Using Anti-CD5 CAR T Cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(2): 652-661.
- [22] Mamonkin M, Mukherjee M, Srinivasan M, *et al.* Reversible Transgene Expression Reduces Fratricide and Permits 4-1BB Costimulation of CAR T Cells Directed to T-cell Malignancies[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(1): 47-58.
- [23] Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, *et al.* Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2): 147-156.
- [24] Campana D, van Dongen JJ, Mehta A, *et al.* Stages of T-cell receptor protein expression in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 1991, 77(7): 1546-1554.
- [25] Schachter O, Tabibian-Keissar H, Debby A, *et al.* Evaluation of the polymerase chain reaction-based T-cell receptor β clonality test in the diagnosis of early mycosis fungoides[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1400-1405.
- [26] Maciocia PM, Wawrzyniecka PA, Philip B, *et al.* Targeting the T cell receptor β -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies[J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1416-1423.
- [27] Chen M, Wang A, Liu S, *et al.* Analysis of the Expression of the TRBC1 in T lymphocyte tumors[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2021, 37(2): 271-279.
- [28] Kowarsch F, Maurer-Granofszky M, Weijler L, *et al.* FCM marker importance for MRD assessment in T-cell acute lymphoblastic leukemia: An AIEOP-BFM-ALL-FLOW study group report[J]. *Cytometry A*, 2024, 105(1): 24-35.
- [29] Cox CV, Diamanti P, Moppett JP, *et al.* Investigating CD99 Expression in Leukemia Propagating Cells in Childhood T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165210.
- [30] Shi J, Zhang Z, Cen H, *et al.* CAR T cells targeting CD99 as an approach to eradicate T-cell acute lymphoblastic leukemia without normal blood cells toxicity[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 162.
- [31] Pasello M, Manara MC, Scotlandi K. CD99 at the crossroads of physiology and pathology[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 55-68.
- [32] Gökbuğet N, Boissel N, Chiaretti S, *et al.* Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel[J]. *Blood*, 2024, 143(19): 1891-1902.
- [33] Riillo C, Caracciolo D, Grillone K, *et al.* A Novel Bispecific T-Cell Engager (CD1a x CD3 ϵ) BTCE Is Effective against Cortical-Derived T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) Cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(12): 2886.
- [34] Carrera Silva EA, Nowak W, Tessone L, *et al.* CD207⁺CD1a⁺ cells circulate in pediatric patients with active Langerhans cell histiocytosis[J]. *Blood*, 2017, 130(17): 1898-1902.
- [35] Sánchez-Martínez D, Baroni ML, Gutierrez-Agüera F, *et al.* Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2019, 133(21): 2291-2304.
- [36] Marks DI, Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1134-1142.
- [37] Khurana S, Heckman MG, Craig FE, *et al.* Evaluation of Novel Targets, Including CC-Chemokine Receptor 4, in Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma: A Mayo Clinic Clinical and Pathologic Study[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2024, 148(4): 471-475.
- [38] Murai K, Hiroyuki H, Sato A, *et al.* Mogamulizumab Monotherapy in the Treatment of Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma or Cutaneous T-Cell Lymphoma Patients in Single-Institution Experience[J]. *Blood*, 2017, 130(Suppl 1): 5179.
- [39] Maciocia PM, Wawrzyniecka PA, Maciocia NC, *et al.* Anti-CCR9 chimeric antigen receptor T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2022, 140(1): 25-37.
- [40] Watanabe K, Gomez AM, Kuramitsu S, *et al.* Identifying highly active anti-CCR4 CAR T cells for the treatment of T-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(14): 3416-3430.
- [41] Wang H, Franco F, Ho PC. Metabolic Regulation of Tregs in Cancer: Opportunities for Immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(8): 583-592.
- [42] Dürkop H, Latza U, Hummel M, *et al.* Molecular cloning and expression of a new member of the nerve growth factor receptor family that is characteristic for Hodgkin's disease[J]. *Cell*, 1992, 68(3): 421-427.
- [43] Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, *et al.* Autologous T Cells Expressing CD30 Chimeric Antigen Receptors for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Open-Label Phase I Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(5): 1156-1166.
- [44] Rodriguez-Pinilla SM, Domingo-Domenech E, Climent F, *et al.*

- Clinical and pathological characteristics of peripheral T-cell lymphomas in a Spanish population: a retrospective study[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(1): 82-99.
- [45] Wu Y, Chen D, Lu Y, *et al.* A new immunotherapy strategy targeted CD30 in peripheral T-cell lymphomas: CAR-modified T-cell therapy based on CD30 mAb[J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(2): 167-177.
- [46] Noronha EP, Marques LVC, Andrade FG, *et al.* The Profile of Immunophenotype and Genotype Aberrations in Subsets of Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 316.
- [47] Pu Q, Qiao J, Liu Y, *et al.* Differential diagnosis and identification of prognostic markers for peripheral T-cell lymphoma subtypes based on flow cytometry immunophenotype profiles[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1008695.
- [48] Pinz K, Liu H, Golightly M, *et al.* Preclinical targeting of human T-cell malignancies using CD4-specific chimeric antigen receptor (CAR)-engineered T cells[J]. *Leukemia*, 2016, 30(3): 701-707.
- [49] Fang KK, Lee J, Khatri I, *et al.* Targeting T-cell malignancies using allogeneic double-negative CD4-CAR-T cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(9): e007277.
- [50] Ma G, Shen J, Pinz K, *et al.* Targeting T Cell Malignancies Using CD4CAR T-Cells and Implementing a Natural Safety Switch[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2019, 15(3): 443-447.
- [51] Germain RN. T-cell development and the CD4-CD8 lineage decision[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(5): 309-322.
- [52] Rasaiyaah J, Georgiadis C, Preece R, *et al.* TCR $\alpha\beta$ /CD3 disruption enables CD3-specific antileukemic T cell immunotherapy[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(13): e99442.
- [53] Mollanoori H, Shahraki H, Rahmati Y, *et al.* CRISPR/Cas9 and CAR-T cell, collaboration of two revolutionary technologies in cancer immunotherapy, an instruction for successful cancer treatment[J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(12): 876-882.
- [54] Ruella M, Xu J, Barrett DM, *et al.* Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1499-1503.
- [55] Doan A, Pulsipher MA. Hypogammaglobulinemia due to CAR T-cell therapy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(4): 10.
- [56] Spiegel JY, Patel S, Muffly L, *et al.* CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1419-1431.
- [57] Pan J, Tang K, Luo Y, *et al.* Sequential CD19 and CD22 chimeric antigen receptor T-cell therapy for childhood refractory or relapsed B-cell acute lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1229-1241.
- [58] Sahillioglu AC, Schumacher TN. Safety switches for adoptive cell therapy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2022, 74: 190-198.

[编辑: 刘红武; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

韩雅静: 文献检索、论文构思、撰写及修改

赵丽平、唐凯婷、牛卿、潘静: 论文审校及修改

冯晓明: 论文选题、撰写指导及修改