

应用NK细胞治疗实体瘤的研究现状

许雅贤, 詹琪琪, 吴庆, 张祎, 吴春涛*

华北理工大学附属医院甲状腺外科, 河北 唐山

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月30日

摘要

开发免疫疗法的目的是通过激活免疫反应, 引发免疫细胞的抗肿瘤反应。迄今为止, 已有多种癌症免疫疗法被应用于临床实践。NK细胞可以在没有事先致敏或免疫的情况下破坏肿瘤细胞, 在抗癌免疫中发挥着关键作用。近几十年来, NK细胞免疫疗法一直前景广阔。在NK细胞生物学领域, NK细胞作为有效癌症免疫疗法工具的功能方面取得了显著进展, 并进入临床I/II期试验阶段。本篇综述中, 我们总结了NK细胞免疫疗法的最新进展, 重点介绍了NK细胞生物学和功能、NK细胞疗法的类型、临床试验以及NK细胞疗法的未来展望。

关键词

NK细胞, 细胞免疫治疗, 实体瘤

Research Status of NK Cell Therapy for Solid Tumors

Yaxian Xu, Qiqi Zhan, Qing Wu, Yi Zhang, Chuntao Wu*

Department of Thyroid Surgery, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Henan

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 30th, 2024

Abstract

Immunotherapies have been developed with the aim of triggering an anti-tumor response of immune cells by activating the immune response. To date, a variety of cancer immunotherapies have been applied in clinical practice. NK cells, which can destroy tumor cells without prior sensitization or immunization, play a key role in anticancer immunity. NK cell immunotherapy has been promising in recent decades. In the field of NK cell biology, significant progress has been made in the

*通讯作者。

文章引用: 许雅贤, 詹琪琪, 吴庆, 张祎, 吴春涛. 应用NK细胞治疗实体瘤的研究现状[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2270-2276. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34323

functional aspects of NK cells as an effective cancer immunotherapy tool and has entered clinical phase I/II trials. In this review, we summarize recent advances in NK cell immunotherapy, focusing on NK cell biology and function, types of NK cell therapies, clinical trials, and future perspectives of NK cell therapies.

Keywords

Natural Kill Cells, Cellular Immunotherapy, Solid Tumors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤是造成全球疾病负担的重要因素,根据国家癌症中心发布的《2022 年全国癌症报告》显示,我国恶性肿瘤发病数、死亡数持续上升,我国癌症患者 5 年相对生存率约为 40.5% [1]。2022 年我国恶性肿瘤死亡病例数中,实体瘤约占全部恶性肿瘤死亡的 90%,最多的 5 种类型依次是肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、食管癌。尽管有癌症预防筛查计划、手术、化学治疗、放射治疗、免疫治疗以及靶向治疗策略,恶性肿瘤发病数和死亡人数每年仍呈现出增长的趋势。因此,考虑创新的治疗方法非常重要。事实上,通过体外激活和扩增免疫细胞,建立有效的基于免疫细胞的恶性肿瘤治疗方法的研究越来越多,已经有大量研究表明,免疫细胞的免疫疗法具有治疗潜力[2]。

自然杀伤(NK)细胞是一种独特的先天性淋巴细胞,具有识别和清除病毒感染细胞和肿瘤细胞的内在能力。NK 细胞具有多种细胞毒性机制,并能通过产生细胞因子调节免疫反应,在抗癌免疫中发挥着关键作用。在过去的 20 年中,以 NK 细胞为基础的免疫疗法已成为针对各类癌症的一种前景广阔的方法。事实上,NK 细胞通过与主要组织相容性复合体(MHC)无关的免疫监视,在抗肿瘤的一线防御中发挥着关键作用。它们在控制白血病复发方面的作用得到明确证实,并且 NK 细胞在肿瘤微环境(TME)中的存在通常与良好的预后相关[3]。已有临床研究表明,NK 细胞免疫疗法是一种安全、耐受性良好且有价值的方法,可增强 NK 细胞细胞毒性以治疗癌症[4]。

2. 癌症发病机制的 NK 细胞

2.1. NK 细胞治疗肿瘤的生物学原理

虽然大多数患者的免疫系统完整,但一些恶性细胞可以逃避免疫效应细胞攻击,从而发展成临床上明显的癌症[5]。肿瘤会衍生的细胞因子,这些免疫抑制细胞因子抑制多种效应细胞的功能,诱导调节细胞的分化,阻碍 T 细胞的浸润[6] [7]。癌细胞会导致组织相容性复合体 I 类(MHC-I)、蛋白酶体亚基潜伏膜蛋白以及与抗原处理相关的转运体发生突变,会减少癌细胞上可识别目标的呈现从而逃避免疫攻击[8]。而健康细胞的 MHC-I 类分子可以与抑制性杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)结合,从而发出信号阻止 NK 细胞的功能[9]。因此当癌细胞为逃避免疫攻击减少 MHC-I 的表达时,NK 细胞会失去抑制信号,并通过“自我识别缺失”过程被激活,从而对缺乏自我反应的肿瘤细胞进行杀伤。与激活过程需要进行抗原处理和呈递的 T 细胞不同,NK 细胞进行免疫应答的过程无需肿瘤细胞的预先致敏,也无需特异性抗体,直接由细胞 NK 的活化抑制受体与靶细胞的相互作用进行控制[10]。

NK 细胞通过其表达的激活受体和抑制受体发出的信号来控制对肿瘤监控的平衡。激活型 NK 细胞受体可识别转化细胞或感染细胞上的各种配体,大多数激活受体需要协同激活细胞因子或第二个激活受体的参与才能产生强大的功能反应,而 CD16 能独立启动反应[11]。抑制性受体包括识别 MHC-I 类多态区(主要是 HLA-C/B)的 KIR 和识别非典型 HLA-E/G 的 NKG2A。抑制性配体的下调或缺失(“自我缺失”)会促进 NK 细胞的活化[12]。NK 细胞受体的表达会随着活化而改变,或受到肿瘤微环境(TME)的影响。

NK 细胞会持续表达多种细胞因子受体,以调整其反应。细胞因子受体刺激 NK 细胞会导致细胞因子和趋化因子产生、增殖、提高细胞毒性、提高存活率和加强新陈代谢。细胞因子受体信号可增强激活受体和抑制受体的表达,从而改变它们对特定靶点的敏感性。常见的 γ -链细胞因子(IL-2、IL15、IL-7、IL-21)可促进 NK 细胞的增殖、存活、细胞毒性和细胞因子的产生。通过 IL-2/IL-15 受体发出的信号对 NK 细胞的平衡和体内存活至关重要,活化的树突状细胞和巨噬细胞产生的 IL-12 和 IL-18 能有效促进 NK 细胞效应细胞因子的产生和细胞毒性潜能[13]。

2.2. NK 细胞的抗肿瘤机制

NK 细胞是一种独特的淋巴细胞亚群,其表面有许多的标志物。根据 CD56 的表达,NK 细胞可分为两个亚群,即 CD56^{dim}NK 细胞和 CD56^{bright}NK 细胞。CD56^{dim}NK 细胞亚群在人体血液中占优势,而 CD56^{bright}NK 细胞在淋巴结中更占优势[14]。其中,CD56^{dim}NK 细胞具有更高的抗肿瘤细胞毒性,但两个亚群都能分泌细胞因子。NK 细胞介导的直接细胞毒性具有显著的抗癌作用。NK 细胞通过多种机制直接杀死癌细胞,具体机制如下:(1) NK 细胞通过识别肿瘤细胞表面受体,释放杀伤介质穿孔素和颗粒酶,使恶性细胞凋亡,这一过程需要 NK 细胞与肿瘤细胞直接接触;CD56^{dim}NK 细胞主要通过这一机制杀死靶细胞。(2) NK 细胞通过膜 TNF 家族分子(FasL、TRAIL 和 mTNF)与肿瘤细胞膜配体的结合触发细胞凋亡[10]。这一过程不需要 NK 细胞识别受体与肿瘤细胞直接接触,CD56^{bright}NK 细胞就能杀死恶性细胞。(3) NK 细胞是抗肿瘤抗体 IgG1 和 IgG3 之间的桥梁,Fab 可特异性识别肿瘤,而 Fc 段与 NK 细胞的 FcR γ IIIa 结合,识别抗体包被细胞,并触发抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和细胞因子的产生[15]。(4) NK 细胞可以产生大量细胞因子,构成干扰素 γ (IFN- γ),通过不同的机制发挥抗肿瘤作用,如抑制肿瘤细胞的免疫反应,肿瘤血管生成和激活适应性免疫反应等[16][17]。NK 细胞还被称为“免疫调节”细胞,因为它们能够产生一系列细胞因子和趋化因子,从而帮助形成 B 细胞和 T 细胞反应,并影响树突状细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的功能[12]。基于 NK 细胞的生物学特性,NK 细胞可作为癌症免疫疗法有效工具,在过去十年中 NK 细胞疗法也已经取得了一定的临床疗效[18]-[20]。

3. 采用 NK 细胞治疗实体瘤的研究现状

目前 NK 细胞对血液肿瘤的抗肿瘤免疫反应的功能机制已十分清楚,大量扩增的 NK 细胞输注在临床前研究和不同类型血液肿瘤患者的体内试验中被证明是可行和安全的,并且在治疗血液恶性肿瘤中得到了广泛使用。但在实体瘤背景下的相关研究相对有限。

3.1. NK 细胞在实体瘤中的作用

一些动物模型的实验研究表明,肿瘤移植前 NK 细胞群的耗竭导致许多实体瘤进展。一些 NK 细胞发育或功能活性改变的突变小鼠模型更好地了解 NK 细胞在实体瘤中的抗肿瘤免疫作用。例如,NKp46 敲除小鼠的模型发现了 NK 细胞直接参与黑色素瘤和转移性肺癌中癌细胞的破坏。一项类似的研究表明,NK 细胞缺乏重要的粘附糖蛋白会损害其功能。在一项研究间皮素抗原嵌合体 NK 细胞对胃肿瘤患者来源的异种移植小鼠模型的疗效研究中,结果表明间皮素抗原嵌合体 NK 细胞可以在体外特异性杀死间皮

素阳性胃癌细胞。此外,间皮素抗原嵌合体 NK 细胞可以有效消除皮下和腹膜内肿瘤模型中的胃癌细胞,并可以显著延长腹膜内肿瘤小鼠的存活期。这证明了间皮素抗原嵌合体 NK 细胞治疗胃癌的治疗效果[21]。

NK 细胞的抗肿瘤反应在不同实体瘤有不同表现。一项研究了肿瘤浸润 NK 细胞对人类胃癌进展的影响的实验中,发现肿瘤浸润 NK 细胞的百分比在晚期 TNM 阶段显著降低,低 NK 细胞百分比与胃癌患者的总体生存率低呈正相关。肿瘤浸润 NK 细胞的百分比与其他晚期临床参数(包括肿瘤大小,肿瘤侵袭,淋巴结和远处转移以及神经浸润状态)呈负相关。这些结果表明,肿瘤浸润 NK 细胞百分比的降低与胃癌进展和患者总体生存率低有关[22]。不仅胃癌,肿瘤浸润 NK 细胞水平升高与其他许多实体瘤的预后改善有关,包括乳腺癌、神经母细胞瘤、肝细胞癌、胶质母细胞瘤、头颈癌和前列腺癌[23]。这表明恢复浸润肿瘤的 NK 细胞的功能以及增加外周血 NK 细胞的百分比可能是治疗实体瘤患者的有效策略。但是 NK 细胞浸润水平不会影响非小细胞肺癌(NSCLC)和肺腺癌的临床结局,NSCLC 患者的临床结局更多地取决于 NK 细胞的表型和功能活性,而不是它们在肿瘤病灶中的密度[24]。NK 细胞通过 TME 时,细胞表型可能会发生变化,NK 细胞的表型变化会影响它们向肿瘤病灶的有效迁移,从而抑制对实体瘤的抗肿瘤活性。

3.2. 实体瘤肿瘤微环境对 NK 细胞功能的影响

TME 是一种严酷的新陈代谢环境,其特点是免疫抑制代谢物、糖和氨基酸匮乏、缺氧和酸性物质的异基因组,这些因素共同阻碍了有效的抗肿瘤免疫。特别是在实体瘤中,缺氧是免疫细胞功能失调的常见因素。肿瘤通常表现出异常的新陈代谢行为,如高浓度乳酸、重要营养物质耗竭以及有毒代谢产物、腺苷和活性氧浓度增加[25]。此外,不受控制的增殖、功能失调的血管以及免疫抑制细胞亚群的存在,使 NK 细胞的抗肿瘤特性在进入 TME 时会减弱。TME 包括癌细胞、成纤维细胞、内皮细胞和各种免疫细胞,包括为肿瘤逃避免疫反应提供条件的细胞。TME 通过产生不同的可溶性和表面抑制剂降低 NK 细胞功能,从而对 NK 细胞的活化、成熟、增殖和效应功能产生负面影响。肿瘤浸润也会降低 NK 细胞在肿瘤病灶中迁移的机会。TME 影响引起的 NK 细胞表型变化通常是 NK 细胞无反应和功能障碍的主要原因[26]。TME 的影响和 NK 细胞迁移到肿瘤的效率可能被认为是实体瘤情况下 NK 细胞功能的主要限制因素。目前大多数新型免疫治疗策略旨在解决 NK 细胞短时持久性和活性、NK 细胞靶向递送以及影响抑制 NK 细胞功能的因素等问题。

4. 基于 NK 细胞的实体瘤治疗策略

目前,研究者利用 NK 细胞针对性治疗多种实体肿瘤,如胃癌、结直肠癌、胰腺癌等,正在进行临床试验,研究结果尚不完全,但已初步显示出 NK 细胞的输注治疗在部分患者中能够诱导肿瘤的抑制或缩小。通过刺激 NK 细胞杀死癌细胞的临床方法有很多,包括细胞因子、自体 and 异体 NK 细胞以及基因编辑的 CAR-NK 细胞免疫疗法。

4.1. 自体 NK 细胞治疗

体外细胞因子 IL-2、IL-12、IL-15、IL-18 和 IL-21 可刺激患者血液中的 NK 细胞增殖、减轻肿瘤的 TME 的抑制作用、增加抗肿瘤活性。提取癌症患者自身的 NK 细胞进行增殖、扩增,并经过体外细胞因子的刺激活化后,将其输注到癌症患者体内,NK 细胞接触并识别肿瘤细胞上的受体后,释放穿孔素和颗粒酶,导致肿瘤细胞凋亡。在接受自体造血干细胞移植的血液肿瘤患者中,血液中 NK 细胞的数量在移植后早期就会恢复。NK 细胞与这些患者的阳性结果有关,这说明了 NK 细胞的抗癌能力。在实体瘤中,

其他报告表明,在转移性黑色素瘤、晚期胃肠癌或肾细胞癌患者中进行自体 NK 细胞扩增和输注后,临床反应不高[27][28],接受 NK 细胞的患者没有出现与 NK 细胞给药有关的严重或意外毒性反应,这证实了 NK 细胞良好免疫反应及安全性。然而一些细胞因子会导致严重的不良反应,如血管渗漏或器官损伤,这是由于血管内皮上表达的细胞因子高亲和力受体与细胞因子结合所致,这也是这一疗法的局限。并且,二次输注后留在血液循环中的 NK 细胞无法杀死肿瘤细胞,除非在体外重新刺激它们。这一发现表明了可通过组合方法充分利用自体 NK 细胞的能力治疗癌症。

4.2. 异体 NK 细胞治疗

在癌症患者体内, NK 细胞通常表现出功能障碍表型,其特征是基因表达谱改变和细胞毒性功能降低[29],从而降低了自体 NK 细胞治疗应用的可行性,而异体 NK 细胞可避免自体 NK 细胞这方面的弊端。与现有的 T 细胞疗法相比,同种异体 NK 细胞疗法具有多种优势。同种异体 T 细胞疗法会导致移植宿主疾病(GVHD),而 NK 细胞不会。与 T 细胞相比, NK 细胞的细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征毒性明显降低。异体 NK 细胞可来源于多种平台,包括外周血(PB)、脐带血(UCB)、诱导多能干细胞和胚胎干细胞。不同来源的 NK 细胞各有优缺点, UCB 可以方便地收集和冷冻,还有着病毒从供体传播到受体的风险降低、人白细胞抗原(HLA)匹配的要求不那么严格,以及 GVHD 的风险较低的优点[30]。但是 UCB-NK 细胞相较于 PB-NK 有 NK 细胞数量通常较少,且表型相对不成熟[31],但经过体外扩增后,其数量和功能通常会显著提高。将合适配型的健康供体外周、脐带血中的 NK 细胞在体外扩增,然后输注到癌症患者体内,供体异体 NK 细胞上的抑制性受体(如 KIR)在类别不匹配的情况下不能识别受体细胞上的人类白细胞抗原(HLA) I 类。因此,供体 NK 细胞可解除其代表受体触发的抑制作用。在这种情况下,癌细胞缺乏合适的 I 类 MHC 配体来参与抑制性 KIR,从而被异源反应 NK 细胞清除。目前有关异体 NK 细胞治疗实体瘤疗效的研究在进行中,并显示出良好的临床潜力。

4.3. CAR 工程 NK 细胞治疗

嵌合抗原受体(CAR)是由胞外抗原识别结构域和胞内信号分子组成的合成融合蛋白,可触发细胞活化。通过基因工程改造, CAR 可与 NK 细胞表面表达的肿瘤特异性抗原结合。输注后,具有特异性抗原的肿瘤细胞可被特异性识别并触发免疫反应,从而达到清除肿瘤细胞的目的。在实体瘤研究中, CAR-NK 细胞主要针对表达 HER2、PSMA、间皮瘤素、ROBO1 或 MUC1 等肿瘤相关抗原的转移性实体瘤恶性肿瘤,包括前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌和非小细胞肺癌。此外, PD-L1 在几种癌症类型 TME 和免疫抑制细胞中上调。有研究设计了一种新的 NK-92 细胞系来靶向 PD-L1、ER-retained IL-2 和一种 PD-L1 靶向 haNK (t-haNK)的高亲和力 CD16 CAR。令人兴奋的临床前数据表明,这些细胞在体外对 15 种肿瘤细胞株有特异性抗肿瘤作用,在体内对三阴性乳腺癌、膀胱癌和肺癌有很强的抗肿瘤作用[18]。

5. 结语

NK 细胞免疫疗法是一种治疗不同类型癌症的前景广阔的疗法,有证据表明, NK 细胞具有很高的安全性和有效性。异体和自体 NK 细胞疗法,无论是单独使用还是与传统疗法结合使用,也都取得了一定的临床疗效。但是在目前已有研究中,与血液系统恶性肿瘤相比, NK 细胞对实体瘤的治疗功能反应效率较低,这是由于实体瘤的肿瘤微环境会通过减少浸润、损害靶细胞识别、抑制激活以及降低 NK 细胞的免疫调节和细胞毒性功能削弱了 NK 介导的细胞毒性[32],不过值得鼓舞的是,基因改造表达肿瘤抗原的 CAR-NK 细胞疗法可提高 NK 细胞的抗肿瘤活性。此外,直接靶向 NK 细胞抑制受体的抗体,如 KIRs、NKG2A 和 TIGIT 的抗体,可以增强 NK 细胞的反应,从而杀死肿瘤细胞,其中一些抗体正在进行临

床试验验证。因此,以NK细胞为基础的多种免疫联合疗法是进一步提高抗肿瘤疗效的一种策略,值得进一步探索。在未来,需要更多的研究去探索如何发挥NK细胞治疗实体瘤患者的最大潜力,为实体瘤患者带来更好的疗效。

参考文献

- [1] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1-16.
- [2] Abdolahi, S., Ghazvinian, Z., Muhammadnejad, S., Ahmadvand, M., Aghdaci, H.A., Ebrahimi-Barough, S., *et al.* (2021) Adaptive NK Cell Therapy Modulated by Anti-PD-1 Antibody in Gastric Cancer Model. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 733075. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.733075>
- [3] Damele, L., Spaggiari, G.M., Parodi, M., Mingari, M.C., Vitale, M. and Vitale, C. (2022) Cord Blood-Derived Natural Killer Cell Exploitation in Immunotherapy Protocols: More than a Promise? *Cancers*, **14**, Article 4439. <https://doi.org/10.3390/cancers14184439>
- [4] Zhang, C., Burger, M.C., Jennewein, L., Genßler, S., Schönfeld, K., Zeiner, P., *et al.* (2015) Erbb2/HER2-Specific NK Cells for Targeted Therapy of Glioblastoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **108**, djv375. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv375>
- [5] Vinay, D.S., Ryan, E.P., Pawelec, G., Talib, W.H., Stagg, J., Elkord, E., *et al.* (2015) Immune Evasion in Cancer: Mechanistic Basis and Therapeutic Strategies. *Seminars in Cancer Biology*, **35**, S185-S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>
- [6] Tie, Y., Tang, F., Wei, Y. and Wei, X. (2022) Immunosuppressive Cells in Cancer: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01282-8>
- [7] Li, L., Yu, R., Cai, T., Chen, Z., Lan, M., Zou, T., *et al.* (2020) Effects of Immune Cells and Cytokines on Inflammation and Immunosuppression in the Tumor Microenvironment. *International Immunopharmacology*, **88**, Article 106939. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106939>
- [8] Yi, M., Xu, L., Jiao, Y., Luo, S., Li, A. and Wu, K. (2020) The Role of Cancer-Derived MicroRNAs in Cancer Immune Escape. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00848-8>
- [9] Laskowski, T.J., Biederstädt, A. and Rezvani, K. (2022) Natural Killer Cells in Antitumour Adoptive Cell Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **22**, 557-575. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00491-0>
- [10] Myers, J.A. and Miller, J.S. (2020) Exploring the NK Cell Platform for Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 85-100. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0426-7>
- [11] Malmberg, K., Carlsten, M., Björklund, A., Sohlberg, E., Bryceson, Y.T. and Ljunggren, H. (2017) Natural Killer Cell-Mediated Immunosurveillance of Human Cancer. *Seminars in Immunology*, **31**, 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.002>
- [12] Lanier, L.L. (2008) Up on the Tighrope: Natural Killer Cell Activation and Inhibition. *Nature Immunology*, **9**, 495-502. <https://doi.org/10.1038/ni1581>
- [13] Delconte, R.B., Kolesnik, T.B., Dagley, L.F., Rautela, J., Shi, W., Putz, E.M., *et al.* (2016) CIS Is a Potent Checkpoint in NK Cell-Mediated Tumor Immunity. *Nature Immunology*, **17**, 816-824. <https://doi.org/10.1038/ni.3470>
- [14] Cooley, S., Xiao, F., Pitt, M., Gleason, M., McCullar, V., Bergemann, T.L., *et al.* (2007) A Subpopulation of Human Peripheral Blood NK Cells That Lacks Inhibitory Receptors for Self-MHC Is Developmentally Immature. *Blood*, **110**, 578-586. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-036228>
- [15] Wang, W. (2015) NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article 368. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00368>
- [16] Sungur, C.M. and Murphy, W.J. (2014) Positive and Negative Regulation by NK Cells in Cancer. *Critical Reviews in Oncogenesis*, **19**, 57-66. <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2014010805>
- [17] Wu, S., Fu, T., Jiang, Y. and Shao, Z. (2020) Natural Killer Cells in Cancer Biology and Therapy. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01238-x>
- [18] Chu, J., Gao, F., Yan, M., Zhao, S., Yan, Z., Shi, B., *et al.* (2022) Natural Killer Cells: A Promising Immunotherapy for Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 240. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03437-0>
- [19] Liu, S., Galat, V., Galat4, Y., Lee, Y.K.A., Wainwright, D. and Wu, J. (2021) NK Cell-Based Cancer Immunotherapy: From Basic Biology to Clinical Development. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01014-w>

- [20] Shimasaki, N., Jain, A. and Campana, D. (2020) NK Cells for Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 200-218. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0052-1>
- [21] Cao, B., Liu, M., Huang, J., Zhou, J., Li, J., Lian, H., *et al.* (2021) Development of Mesothelin-Specific CAR NK-92 Cells for the Treatment of Gastric Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 3850-3861. <https://doi.org/10.7150/ijbs.64630>
- [22] Peng, L., Zhang, J., Teng, Y., Zhao, Y., Wang, T., Mao, F., *et al.* (2017) Tumor-Associated Monocytes/Macrophages Impair NK-Cell Function via TGFβ1 in Human Gastric Cancer. *Cancer Immunology Research*, **5**, 248-256. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-16-0152>
- [23] Velichinskii, R.A., Streltsova, M.A., Kust, S.A., Sapozhnikov, A.M. and Kovalenko, E.I. (2021) The Biological Role and Therapeutic Potential of NK Cells in Hematological and Solid Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11385. <https://doi.org/10.3390/ijms222111385>
- [24] Platonova, S., Cherfils-Vicini, J., Damotte, D., Crozet, L., Vieillard, V., Validire, P., *et al.* (2011) Profound Coordinated Alterations of Intratumoral NK Cell Phenotype and Function in Lung Carcinoma. *Cancer Research*, **71**, 5412-5422. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-4179>
- [25] Rosario, M., Liu, B., Kong, L., Collins, L.I., Schneider, S.E., Chen, X., *et al.* (2016) The IL-15-Based ALT-803 Complex Enhances FcγRIIIa-Triggered NK Cell Responses and *in vivo* Clearance of B Cell Lymphomas. *Clinical Cancer Research*, **22**, 596-608. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1419>
- [26] Belli, C., Trapani, D., Viale, G., D'Amico, P., Duso, B.A., Della Vigna, P., *et al.* (2018) Targeting the Microenvironment in Solid Tumors. *Cancer Treatment Reviews*, **65**, 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.004>
- [27] Parkhurst, M.R., Riley, J.P., Dudley, M.E. and Rosenberg, S.A. (2011) Adoptive Transfer of Autologous Natural Killer Cells Leads to High Levels of Circulating Natural Killer Cells but Does Not Mediate Tumor Regression. *Clinical Cancer Research*, **17**, 6287-6297. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-1347>
- [28] Ishikawa, T., Okayama, T., Sakamoto, N., Ideno, M., Oka, K., Enoki, T., *et al.* (2018) Phase I Clinical Trial of Adoptive Transfer of Expanded Natural Killer Cells in Combination with IgG1 Antibody in Patients with Gastric or Colorectal Cancer. *International Journal of Cancer*, **142**, 2599-2609. <https://doi.org/10.1002/ijc.31285>
- [29] Sun, C., Xu, J., Huang, Q., Huang, M., Wen, H., Zhang, C., *et al.* (2016) High NKG2A Expression Contributes to NK Cell Exhaustion and Predicts a Poor Prognosis of Patients with Liver Cancer. *OncoImmunology*, **6**, e1264562. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2016.1264562>
- [30] Sarvaria, A., Jawdat, D., Madrigal, J.A. and Saudemont, A. (2017) Umbilical Cord Blood Natural Killer Cells, Their Characteristics, and Potential Clinical Applications. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00329>
- [31] Luevano, M., Daryouzeh, M., Alnabhan, R., Querol, S., Khakoo, S., Madrigal, A., *et al.* (2012) The Unique Profile of Cord Blood Natural Killer Cells Balances Incomplete Maturation and Effective Killing Function Upon Activation. *Human Immunology*, **73**, 248-257. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.12.015>
- [32] Lian, G., Mak, T.S., Yu, X. and Lan, H. (2021) Challenges and Recent Advances in NK Cell-Targeted Immunotherapies in Solid Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 164. <https://doi.org/10.3390/ijms23010164>