

综述

B7-H3在恶性肿瘤中的作用

李 苗¹, 封祖希², 李莉娟^{2*}, 张连生^{2*}¹兰州大学第二医院血液内科, 兰州 730030; ²兰州大学第二临床医学院, 兰州 730030)

摘要: B7-H3是近年来发现的新的免疫检查点, 在固有性和适应性免疫细胞以及多种肿瘤组织中异常表达。它不仅具有调节免疫系统的功能, 而且能够利用非免疫学因素促进肿瘤细胞增殖、迁移以及耐药。本文介绍了B7-H3的结构和功能、在不同癌症类型中的表达水平以及在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中通过与不同的免疫细胞和信号通路互作促进肿瘤生长和免疫逃逸的机制。此外, 本文还综述了B7-H3在促进肿瘤细胞代谢、耐药、侵袭等进程中的作用机制, 并简述了靶向B7-H3的多种免疫治疗策略, 包括单克隆抗体、联合疗法和CAR-T细胞等疗法及其在临床前模型和临床试验中的应用。本文指出, 尽管B7-H3的多种作用已被揭示, 但具体的受体和信号传导机制仍然不明确, 需要更多研究来阐明其在癌症治疗中的确切角色, 为靶向B7-H3药物的研究提供参考依据。

关键词: B7-H3; 癌症; 免疫; 糖代谢; 迁移; 耐药

Roles of B7-H3 in malignant tumors

LI Miao¹, FENG Zuxi², LI Lijuan^{2*}, ZHANG Liansheng^{2*}¹Department of Hematology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China;²The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: B7-H3, a newly discovered immune checkpoint in recent years, is aberrantly expressed in both innate and adaptive immune cells as well as various tumor tissues. It not only regulates the immune system but also promotes tumor cell proliferation, migration, and drug resistance through non-immunological factors. This work introduces the structure and function of B7-H3, its expression levels in different types of cancer, and the mechanisms by which it promotes tumor growth and immune evasion in the tumor microenvironment (TME) through interactions with various immune cells and signaling pathways. Additionally, we review the role of B7-H3 in facilitating processes such as tumor cell metabolism, drug resistance, and invasion. Finally, we briefly discuss various immunotherapy strategies targeting B7-H3, including monoclonal antibodies, combination therapies, and CAR-T cell therapies, as well as their applications in preclinical models and clinical trials. It is pointed out that although many functions of B7-H3 have been revealed, its specific receptors and signaling mechanisms remain unclear, necessitating further research to elucidate its precise role in cancer treatment, aiming to provide a reference for the study of targeted B7-H3 drugs.

Key Words: B7-H3; cancer; immunity; glycolysis; migration; drug resistance

收稿日期: 2024-06-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(82360029); 国家血液系统疾病临床医学研究中心委托课题(2021WWA01); 甘肃省科技计划临床医学研究中心建设项目(21JR7RA435); 甘肃省科技计划自然科学基金项目(21JR7RA394, 21JR11RA104)

第一作者: E-mail: 2249059032@qq.com

*通信作者: 李莉娟, E-mail: doctorjuan@sina.com; 张连生, E-mail: zhanglsh@lzu.edu.cn

近年来,随着对免疫系统工作机制的深入了解,免疫治疗已经成为癌症治疗领域的关键战略之一。免疫检查点治疗是其中的一个重要分支,特别是免疫检查点抑制剂领域的迅速发展备受瞩目。B7-H3作为一个新的免疫检查点,已被证明在T细胞活化和增殖中发挥抑制作用,参与肿瘤免疫逃逸,并通过不同的信号通路影响免疫反应和肿瘤生物学行为。B7-H3正逐渐成为癌症免疫治疗的潜在靶点。B7-H3表达在多种肿瘤中异常上调,并且与患者不良预后密切相关。为了进一步扩展对癌症免疫治疗的了解并推动针对B7-H3的临床科学研究,亟需进行最新和全面的综述。本文综述了B7-H3的结构、功能,在不同癌症类型中的表达、作用机制以及B7-H3免疫治疗在临床试验中进展的最新研究。

1 B7-H3分子

B7-H3是一种I型跨膜糖蛋白,是B7家族中的一员,可与CD28超家族相互作用调节T淋巴细胞的活化和分化^[1]。B7-H3具有典型的免疫球蛋白样分子结构,由胞外结构域、跨膜结构域和胞内结构域构成。B7-H3具有两种亚型:2Ig-B7-H3(具有单个的IgV样和IgC样胞外结构域)和4Ig-B7-H3(具有两对相同的IgV样和IgC样胞外结构域)。鼠源B7-H3被证明主要是2Ig-B7-H3二聚体构型^[2]。而人类的B7-H3包含以上两种异构体,其中4Ig-B7-H3是在免疫细胞和恶性细胞中表达的主要形式。据报道,2Ig-B7-H3可以增加白介素-2(interleukin-2, IL-2)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的产生,并促进T淋巴细胞的增殖;而4Ig-B7-H3可以减少细胞因子的产生和T细胞的增殖^[3]。人类B7-H3蛋白除了以上述跨膜形式存在外,还可以以可溶性亚型的形式存在。在人血清中检测到可溶性B7-H3(sB7-H3),该蛋白质被基质金属蛋白酶从表面裂解或通过内含子的选择性剪接产生^[4]。目前,B7-H3的受体尚未明确阐明,但有研究将TLT-2(血小板细胞型蛋白2)、IL-20RA(白细胞介素-20受体亚基 α)、PLA2R1(磷脂酶A2受体1)和AAMP(血管相关迁移细胞蛋白)确定为B7-H3的四种潜在受体^[1]。

研究人员通过对临床样本的检测发现,B7-H3在健康人体组织中表达较低,仅在肝脏细胞、胃

上皮细胞、唾液腺腺泡细胞、肾皮质细胞、胰腺细胞等细胞的细胞质内非特异性地表达^[5]。B7-H3在粒细胞中均无表达,而在一些树突状细胞、T细胞、自然杀伤(NK)细胞和B细胞等免疫细胞中有表达。这使得B7-H3成为具有潜在临床治疗价值的免疫检查点。有研究表明,B7-H3在肿瘤细胞中过表达,尤其在一些实体瘤肿瘤组织中异常高表达,其过表达常伴随着患者较短的总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)^[6]。此外,B7-H3在TME中的基质细胞、纤维原细胞以及上皮细胞等细胞表面也有表达,参与TME的免疫调节。B7-H3的免疫调节作用是双向的:最初,它被认为具有免疫刺激作用,但有研究证明其是共抑制分子,促进癌症进展^[7]。

2 B7-H3在恶性肿瘤中的表达

随着肿瘤免疫治疗的发展,TME中的免疫调节因子日益成为肿瘤研究的热点。B7-H3作为一种重要的免疫调节因子受到广泛关注。B7-H3在多种肿瘤类型中的表达水平显著高于正常组织,且其表达量与肿瘤的发生、发展及患者预后密切相关。在实体肿瘤与血液系统恶性肿瘤中的B7-H3表达被广泛研究,涉及其生物学功能和潜在的临床意义。因此,了解B7-H3在不同肿瘤中的表达及其影响机制,对开发新型肿瘤免疫治疗具有重要意义。

2.1 B7-H3在实体瘤中的表达

B7-H3被检测出在各种不同人体肿瘤组织中的表达水平高于正常人,并且是某些类型实体肿瘤的危险因素。研究表明,B7-H3在颅咽管瘤^[8]、胶质母细胞瘤^[6]、前列腺癌^[9]、肺癌、胃癌、肝癌、直肠癌、卵巢癌、胰腺癌和乳腺癌等实体肿瘤组织中高表达^[6]。据报道,在肝细胞癌中,B7-H3表达增加与患者不良预后相关^[10]。在乳腺癌中,B7-H3表达比正常组织明显更高,其过表达与较低的PFS、RFS以及肺转移相关。B7-H3诱导乳腺癌的肺转移作用机制主要通过Raf/MEK/ERK轴实现^[11]。在胃癌中,B7-H3分子也被证实高表达,并且发现B7-H3与人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)共表达水平高,并且与患者的预后不良相关^[12]。同样,在肺癌中,

B7-H3表达也增加, 其过表达与较短的OS有关。另一项研究表明, 在小细胞肺癌中, 免疫球蛋白样转录分子4(immunoglobulin-like transcript 4, ILT4)通过PI3K/AKT/mTOR信号通路促进B7-H3的表达, 进而导致肿瘤浸润淋巴细胞的数量削减, 最终致使患者OS降低^[13,14]。在前列腺癌中, 患者也表现出较高的B7-H3表达谱, 尤其是在转移性病变组织中表达显著增高。高表达B7-H3的前列腺癌患者, 其预后显著差于中度表达和弱表达的患者, 并且生存期较差^[15]。前列腺癌患者在接受激素治疗后B7-H3水平会降低, 表明雄激素信号转导与B7-H3调节之间存在联系^[16]。胶质母细胞瘤中, B7-H3在癌症组织中高表达, 并且与患者预后不良相关^[6]。此外, 肿瘤患者血清中的sB7-H3也高于正常人水平的sB7-H3。例如, 在滤泡型甲状腺癌患者中, 血清sB7-H3表达水平升高并且与淋巴结转移呈正相关^[17]。综上所述, 与正常人相比, B7-H3在多数实体癌患者中高表达, 尤其在转移性癌症中表达更高。同时, B7-H3高表达与淋巴结受累以及患者预后不良呈正相关。以上研究表明, B7-H3在肿瘤发生发展的过程中扮演了重要的角色, 尤其是在促进肿瘤转移和免疫逃逸方面起着关键作用。B7-H3通过参与调节肿瘤细胞的信号通路如Raf/MEK/ERK和PI3K/AKT/mTOR, 促进一些肿瘤的转移和免疫逃逸。这使得B7-H3成为癌症治疗的一个潜在靶点, 针对B7-H3的治疗策略可能会提高某些实体瘤的传统治疗效果并改善患者的预后。

2.2 B7-H3在血液恶性肿瘤中的表达

B7-H3除了在一些实体瘤中高度表达外, 也在血液系统恶性肿瘤中表达。在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中, B7-H3的相对表达量最高^[18]。有研究发现, 多种AML细胞系表达B7-H3, 包括人急性早幼粒细胞白血病(M3)细胞系NB4和HL-60, 人急性粒单核细胞白血病(M4)细胞系OCI-AML-3和MOLM-13, 人急性单核细胞白血病(M5)细胞系THP-1、U937、SHI-1和MV4-11; 人骨髓增生异常综合征转化的急性单核细胞白血病细胞系SKM-1以及慢性粒细胞性白血病转化的急性红细胞白血病细胞系K562^[7]。据报道, B7-H3在AML的FAB分型中的表达率为: M1(42%)、M2(50%)、M3(22%)、M4(44%)和M5(36%), 差异无

统计学意义^[19]。吕鑫等^[20]发现, 在初诊AML患者中预后差和染色体变异组的B7-H3分子阳性表达率明显高于预后好及中等预后组, 并且B7-H3分子阳性组患者的PFS及OS均明显低于阴性组患者。类似的, Wilcon等^[21]综述了B7-H3在某些淋巴瘤亚型中的表达情况及差异: 间变性大细胞淋巴瘤阳性表达率约为20%; 弥漫性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤表达率约为5%; 而在伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤以及小淋巴细胞淋巴瘤中其阳性表达率很低, 不足5%; 相反, 在结节性淋巴细胞为主的霍奇金淋巴瘤中未检测到B7-H3的阳性表达。此外, B7-H3 mRNA高表达组T淋巴母细胞淋巴瘤生存率更低, 且与B症状(发热、盗汗、体重减轻)、纵隔增宽、骨髓累犯关系密切, 与预后不良密切相关。此外, 赵丹丹等^[22]也发现, B7-H3在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中异常表达, 且在复发的MM患者中的表达明显高于治疗缓解后的患者。同时, B7-H3高表达患者较低表达患者具有更严重的骨质破坏以及更高的血清钙离子水平, 表明B7-H3的表达可能与MM患者的预后呈负相关, 与骨髓骨质破坏程度呈正相关。总体而言, 这些研究结果提示, B7-H3高表达与血液系统恶性肿瘤的发展及不良预后关系密切, 可作为治疗的新靶点。此外, B7-H3在血液系统恶性肿瘤中的作用及机制研究尚少, 相关的信号通路尚未完全阐明, 仍需大量基础实验深入研究。

3 B7-H3在TME中的免疫调节作用

TME是一种动态结构, 通过其多种常驻成分(即基质细胞、细胞外基质、血管和免疫细胞)的相互作用, 从而持续支持和促进癌细胞的生长和进展。TME内的免疫细胞包括淋巴细胞(T细胞和B细胞)、自然杀伤细胞和髓样细胞(单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞), 可以同时具有促肿瘤和抗肿瘤功能。研究发现, B7-H3在TME的多种细胞中表达, 包括癌细胞、癌症干细胞(cancer stem cell, CSC)、NK细胞、单核细胞(monocyte, Mo)、树突状细胞(dendritic cell, DC)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、促肿瘤2型巨噬细胞(macrophages type 2, M2)和癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)^[23],

并通过各种机制(图1)促进免疫逃逸。TME中癌细胞B7-H3的高表达可直接抑制NK细胞和CD8细胞毒性T淋巴细胞, B7-H3对吡啶胺-2,3-双加氧酶1的诱导作用被认为是B7-H3相关CD8⁺ T细胞耗竭的一种机制^[23]。同时, 其B7-H3高表达还可以增强IBA巨噬细胞(炎性单核细胞源性巨噬细胞)浸润, 进一步限制T细胞功能, 在肿瘤逃逸中发挥作用^[24]。表达B7-H3的CD14单核细胞富集TME并分泌免疫抑制因子, 如转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)和白介素-10(interleukin-10, IL-10)等, 从而抑制T细胞的活化和功能, 减弱抗肿瘤免疫应答, 支持肿瘤生长。另一方面, B7-H3通过诱导CD14⁺单核细胞分化为血管内皮细胞来增强肿瘤相关血管的形成, 促进肿瘤生长和转移^[25]。B7-H3在DC上大量表达并抑制DC抗原提呈能力, 接着抑制1型辅助性T细胞(Th1)的激活, 但促进2型

辅助性T细胞(Th2)分化, 使肿瘤细胞避免免疫监视^[26]。MDSC具有很强的免疫抑制特性, 通过TME中白介素-6(interleukin-6, IL-6)和白介素-15(IL-15)的作用转化为B7-H3⁺MDSC。B7-H3⁺ MDSC进一步分泌IL-10, 使调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)在TME内募集和扩增, 抑制炎症并促进肿瘤进展^[27]。Treg细胞可以上调DC中B7-H3的表达, 增加IL-10的释放, 减少IL-12的释放, 从而削弱DC刺激T细胞的能力^[26]。B7-H3通过激活NF- κ B上调低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)来增强巨噬细胞的抗凋亡能力, 造成TME中巨噬细胞的累积^[28], 同时诱导巨噬细胞从M1(促炎)到M2(抗炎)转变, 维持TME内的免疫抑制表型^[29]。TME中的B7-H3表达可以触发趋化因子CXCR4的受体, 这对于募集增强TME的CAF至关重要, CAF可抑制T细胞免疫活性^[27]。B7-H3在

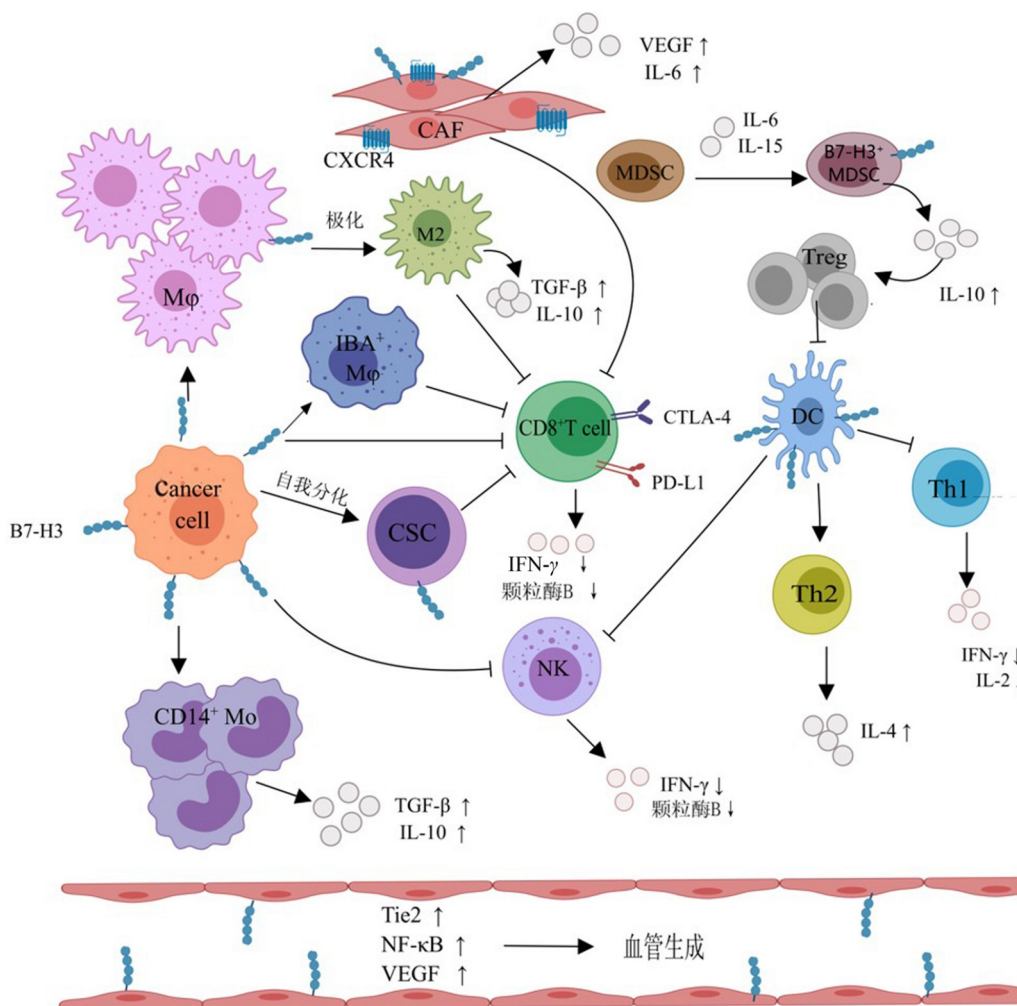


图1 B7-H3与免疫微环境各成分间的相互作用

CSC中高表达, B7-H3⁺ CSC可抑制浸润性淋巴细胞, 主要是CD8⁺ T细胞, 使癌细胞能够逃避免疫监视。同时, 当过表达B7-H3时, 癌细胞可能转化为CSC并增加TME中此类细胞的扩增, 增加了肿瘤异质性, 维持肿瘤的生长和扩散^[30]。此外, B7-H3在TME的肿瘤脉管系统中大量表达, 通过激活Tie2/NF-κB/VEGF轴增加微血管密度并促进癌细胞中的血管生成, 以增加肿瘤细胞的侵袭性及迁移率^[31]。有证据表明, B7-H3在肿瘤微环境中的表达往往伴随着更高的程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)以及细胞毒T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)表达, 增强了TME中免疫抑制作用的优势^[32]。由于目前对B7-H3的配体还知之甚少, 尚无法对B7-H3的免疫调节机制做出详尽的解释, 但是从既往大量的研究中可以推断出B7-H3在TME中主要通过以下途径发挥免疫调节作用: (1)抑制抗肿瘤的免疫细胞活性、减少效应细胞因子释放; (2)增强抑制性免疫细胞表面分子等浸润, 构建抑制性的TME; (3)通过各种信号通路促进血管生成和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑来提高癌细胞的代谢、迁移以及侵袭等能力。

4 B7-H3通过非免疫途径促进肿瘤进展

4.1 B7-H3在肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭中的作用

目前, 一些研究证明, B7-H3参与了癌症的增殖、迁移和侵袭等生物学行为。例如, 在前列腺癌、肺癌、胃癌、骨肉瘤、神经胶质瘤、脑肿瘤、结直肠癌和黑色素瘤等肿瘤细胞中敲低B7-H3表达后可观察到肿瘤细胞的迁移和侵袭性被明显抑制^[27]。同样, 前文所述sB7-H3与淋巴结转移呈正相关等均表明B7-H3在肿瘤进展过程中具有促进作用。参与B7-H3诱导细胞增殖、迁移和侵袭的效应分子机制可能有: (1)增加转移相关蛋白如MMP2、STAT3和IL-8的表达^[33]; (2)通过增加CXCR4表达水平, 激活AKT、ERK和JAK2/STAT3信号通路^[27]; (3)激活JAK2/STAT3/MMP9通路^[34]; (4)通过PI3K/AKT信号通路诱导Smad1蛋白, 并上调Oct4、CD44和CD133的表达^[35]; (5)通过加强AKT/mTOR/VEGFA通路促进血管生成和转移^[36];

(6)激活TLR4/NF-κB信号并且增加IL-8和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达^[37]; (7)通过JAK2/STAT3/Slug信号通路靶向上皮-间充质转化, 促进侵袭性^[38]。因此, 可针对以上途径, 通过干扰B7-H3介导的信号传导来减弱癌症的侵袭性, 为癌症的治疗提供新的策略(图2)。

4.2 B7-H3在肿瘤代谢中的作用

Warburg效应(又叫“有氧糖酵解”)是癌细胞中常见的能量代谢方式。它是指即使在氧气存在的情况下, 肿瘤细胞也会将葡萄糖转化成乳酸为自身供能^[39]。Warburg效应被认为有助于肿瘤细胞的生长和增殖。B7-H3被发现可以调节葡萄糖代谢。研究发现, B7-H3会增强口腔鳞状细胞癌和黑色素瘤中的细胞外酸化率和乳酸生成率, 促进Warburg效应, 同时还抑制了CD8⁺ T细胞糖酵解, 而糖酵解受到抑制的CD8⁺ T细胞则表现出免疫功能减弱^[40]。在结直肠癌中观察到, B7-H3可通过控制结直肠癌细胞中己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)的表达来调节葡萄糖代谢和化疗耐药性^[41]。在神经母细胞瘤中, B7-H3通过Stat3/C-Met通路调节神经母细胞中的葡萄糖代谢, 增强糖酵解活性^[42]。此外, 研究表明, B7-H3通过肿瘤细胞胞质中的未知机制增加活性氧(reactive oxygen specie, ROS)的产生, 并促进HIF-1α的稳定以增加糖酵解^[42]。与这一研究一致的是, 在口腔鳞状细胞癌的癌细胞中, B7-H3通过PI3K/AKT/mTOR途径上调HIF-1α、葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter type 1, GLUT1)和果糖激酶PFKFB3的表达, 以增强糖酵解活性, 诱导肿瘤细胞代谢改变^[43]。综上所述, B7-H3可通过调节肿瘤细胞的能量代谢参与代谢重编程, 促进其自身增殖, 从而促进肿瘤发展。因而, 可通过调节B7-H3的表达调控肿瘤细胞的能量代谢, 为治疗肿瘤提供了新思路。

4.3 B7-H3在肿瘤化疗耐药中的作用

有研究表明, B7-H3可以促进肿瘤细胞对铂类药物的耐药性^[44]。过表达的B7-H3通过PI3K-AKT通路上调蛋白质X射线修复交互配体1(X-ray cross complementing protein 1, XRCC1)的表达来减少奥沙利铂诱导的DNA损伤。另一方面, B7-H3表达与细胞周期调节蛋白CDC25A呈正相关。在结直肠癌中, STAT3/CDC25A通路在B7-H3过表达的癌细胞

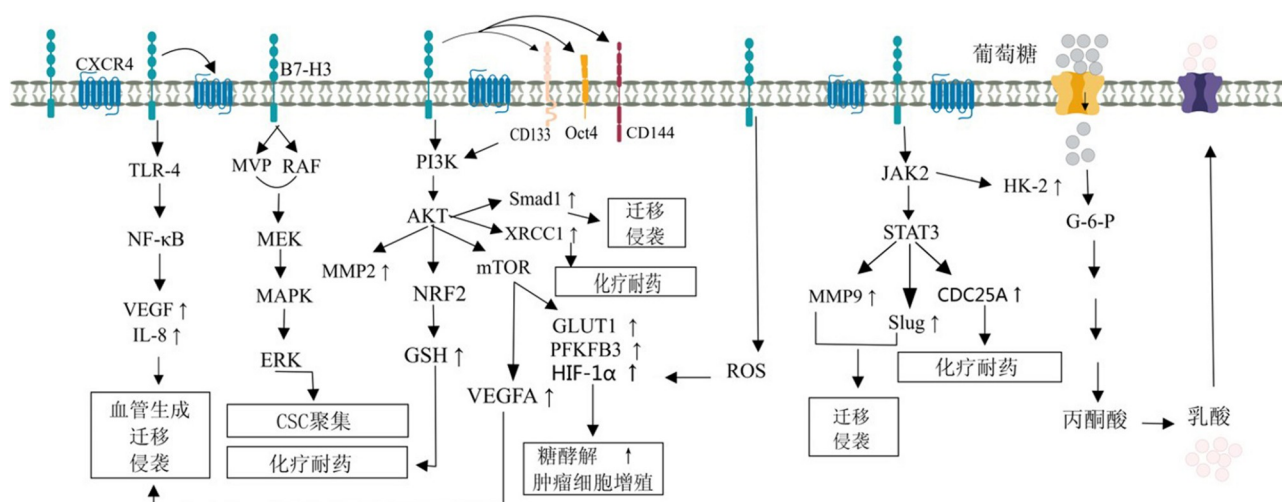


图2 B7-H3促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成、耐药的机制

中产生耐药性^[40]。肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是肿瘤中表现出自我更新和分化特性的一小部分细胞,在肿瘤形成、进展、复发和治疗耐药中发挥着至关重要的作用。B7-H3通过多重耐药相关蛋白MVP介导的MEK激活调节CSC富集和耐药性^[45]。在胃癌的一项研究中,B7-H3对CSC的调节作用通过调控AKT/Nrf2/GSH通路实现^[46]。研究还发现,B7-H3可与代谢酶IMPDH2形成复合物,进而保护癌细胞免受氧化应激和化疗引发的细胞凋亡,进一步增加治疗耐药性^[47]。值得关注的是,沉默B7-H3后可使利妥昔单抗和苯达莫司汀的敏感性增加,而沉默B7-H3可以通过降低糖酵解能力来逆转这些药物的耐药性^[40]。这表明B7-H3介导的糖代谢改变与化疗耐药之间存在密切的关联。

5 靶向B7-H3的免疫治疗

在临床前模型中,靶向B7-H3在抑制肿瘤生长方面取得了成功。目前,B7-H3可作为阻断单克隆抗体(mAbs)、联合疗法、嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞和双特异性抗体(BiAbs)的理想靶标。T-1A5、8H9和enoblituzumab(MGA271或TJ271)被开发为抗B7-H3的mAbs。T-1A5被证实以浓度依赖性方式增加了NK细胞和T细胞效应活性,从而对癌细胞起杀伤作用^[48]。一项研究调查了enoblituzumab对外周血Mo的影响,结果显示,该药物对M2巨噬细胞有显著的抑制作用,但增加了CD4⁺ T、CD8⁺ T细胞和NK细胞的数量。

此外,enoblituzumab可增加CD137在T细胞和NK细胞中的表达,促进T细胞和NK细胞的活化和增殖,从而增强免疫应答^[49]。在一项前列腺癌的临床研究中,MGC018作为一种基于双卡霉素的B7-H3抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)参与肿瘤的治疗^[23]。DS-7300是一种含有人源化抗B7-H3 IgG1单克隆抗体(MABX-9001a)、连接子和DNA拓扑异构酶 I 抑制剂的ADC,该药物在癌细胞中诱导DNA损伤,抑制肿瘤细胞生长。在小细胞肺癌患者中,DS-7300治疗被证实具有可观的临床疗效(NCT05280470)^[50]。PD-1抑制剂pembrolizumab与B7-H3抑制剂enoblituzumab的联合治疗可增强晚期癌症患者的免疫系统功能。据报道,该联合治疗方案在晚期头颈部鳞状细胞癌和非小细胞肺癌患者中总反应率(overall response rate, ORR)分别为33%和36%(NCT02475213)^[51]。TAA06是一种人源化B7-H3 CAR-T,对辐照预处理后的结肠癌细胞系HCT-15显示出了一定的肿瘤杀伤能力^[23]。类似的,复发性间变性脑膜瘤、胶质母细胞瘤和复发性基底细胞癌患者接受靶向B7-H3 CAR-T细胞治疗后,肿瘤细胞生长被抑制,患者具有良好的耐受性^[1]。近年来,已经开发出包括CD3/B7-H3双特异性T细胞接合剂、CD16/B7-H3双特异性杀伤细胞接合剂、PD-1/B7-H3双特异性抗体和4-1BB/B7-H3双特异性抗体等在内的多种形式的B7-H3靶向双特异性抗体。这4种药物在体外均显示出对肿瘤细胞系的杀伤能力。Valerra等^[52]还开发了一种含有抗CD16片

段、部分IL-15和抗B7-H3 scFv的B7-H3三特异性抗体,并在体外和异种移植模型中均显示出其较强的抗肿瘤作用。靶向B7-H3与常见免疫检查点的抑制剂具有协同抗肿瘤作用。因此,未来针对靶向B7-H3免疫治疗研究应更加关注B7-H3与其他检查点(PD-L1、CTLA-4等)的共表达,并研究其共阻断疗法的安全性和临床疗效。除此之外,有望开发出一种能够同时作用于B7-H3、其他关键信号传导分子以及肿瘤微环境中成分的多特异性抗体,这样可通过多种途径提高治疗效果,是未来研究靶向B7-H3免疫治疗策略的一个新途径。

6 结语与展望

综上所述, B7-H3在恶性肿瘤中高表达且有极其复杂的生物学功能,其不仅可与TME中各种免疫细胞相互作用抑制免疫反应,促进肿瘤免疫逃逸,还可通过介导多种信号通路促进肿瘤代谢、血管生成、迁移侵袭、治疗耐药等进程,是未来癌症综合治疗中极具潜力的靶点,具有良好的临床治疗前景。然而,目前由于其受体、胞内信号传导等机制尚不明确,我们对其在肿瘤发生和发展中的真实作用及机制仍知之甚少。因此,迫切需要更多的研究来深入探讨B7-H3在癌症发展中的确切作用及其分子机制。这些研究将为我们提供深入了解肿瘤生物学的新视角,并为开发更有效的治疗策略提供理论基础和临床指导。

参考文献

- [1] Zhao B, Li H, Xia Y, et al. Immune checkpoint of B7-H3 in cancer: from immunology to clinical immunotherapy. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 153
- [2] Sutton MN, Glazer SE, Muzzioli R, et al. Dimerization of the 4Ig isoform of B7-H3 in tumor cells mediates enhanced proliferation and tumorigenic signaling. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 21
- [3] Zhang W, Zhang L, Qian J, et al. Expression characteristic of 4Ig B7-H3 and 2Ig B7-H3 in acute myeloid leukemia. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11987-12002
- [4] Zhou WT, Jin WL. B7-H3/CD276: an emerging cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2021, 12: 701006
- [5] Du H, Hirabayashi K, Ahn S, et al. Antitumor responses in the absence of toxicity in solid tumors by targeting B7-H3 via chimeric antigen receptor T cells. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 221-237
- [6] Dai L, Guo X, Xing Z, et al. Multi-omics analyses of CD276 in pan-cancer reveals its clinical prognostic value in glioblastoma and other major cancer types. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 102
- [7] Tan X, Zhao X. B7-H3 in acute myeloid leukemia: from prognostic biomarker to immunotherapeutic target. *Chin Med J*, 2024, 137(21): 2540-2551
- [8] Wang Y, Deng J, Wang L, et al. Expression and clinical significance of PD-L1, B7-H3, B7-H4 and VISTA in craniopharyngioma. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000406
- [9] Nunes-Xavier CE, Kildal W, Kleppe A, et al. Immune checkpoint B7-H3 protein expression is associated with poor outcome and androgen receptor status in prostate cancer. *Prostate*, 2021, 81(12): 838-848
- [10] Zhou Z, Yu X, Chen Y, et al. Inhibition of the B7-H3 immune checkpoint limits hepatocellular carcinoma progression by enhancing T lymphocyte-mediated immune cytotoxicity *in vitro* and *in vivo*. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(4): 1067-1079
- [11] Wang S, Zhang X, Ning H, et al. B7 homolog 3 induces lung metastasis of breast cancer through Raf/MEK/ERK axis. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(2): 405-416
- [12] Shao X, Zhan S, Quan Q, et al. Clinical significance of B7-H3 and HER2 co-expression and therapeutic value of combination treatment in gastric cancer. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 108988
- [13] Qiu M, Xia Q, Chen Y, et al. The expression of three negative co-stimulatory B7 family molecules in small cell lung cancer and their effect on prognosis. *Front Oncol*, 2021, 11: 600238
- [14] Zhang P, Yu S, Li H, et al. ILT4 drives B7-H3 expression via PI3K/AKT/mTOR signalling and ILT4/B7-H3 co-expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer. *FEBS Lett*, 2015, 589(17): 2248-2256
- [15] Amori G, Sugawara E, Shigematsu Y, et al. Tumor B7-H3 expression in diagnostic biopsy specimens and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(3): 767-774
- [16] Mendes AA, Lu J, Kaur HB, et al. Association of B7-H3 expression with racial ancestry, immune cell density, and androgen receptor activation in prostate cancer. *Cancer*, 2022, 128(12): 2269-2280
- [17] Huang Y, Huang Z, Cai H, et al. Evaluation of serum B7-H3 expression, ultrasound and clinical characteristics to predict the risk of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma by nomogram. *Clin Lab Anal*, 2023, 37(1): e24811
- [18] Zhang W, Zhang W, Gui L, et al. Expression and prognosis of the B7 family in acute myeloid leukemia.

- [Ann Transl Med](#), 2021, 9(20): 1530
- [19] Hu Y, Lv X, Wu Y, et al. Expression of costimulatory molecule B7-H3 and its prognostic implications in human acute leukemia. [Hematology](#), 2015, 20(4): 187-195
- [20] 吕鑫, 陈仕兵, 周倩, 等. 共刺激分子B7-H3在急性髓系白血病中的表达及生物学意义. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(1): 54-58
- [21] Wilcox RA, Ansell SM, Lim MS, et al. The B7 homologues and their receptors in hematologic malignancies. [Eur J Haematol](#), 2012, 88(6): 465-475
- [22] 赵丹丹, 林梁, 葛青, 等. 多发性骨髓瘤细胞B7-H3分子的表达与预后和骨质破坏的关系. 中国实验血液学杂志. 2013, 21(3): 637-642
- [23] Mortezaee K. B7-H3 immunoregulatory roles in cancer. [Biomed Pharmacother](#), 2023, 163: 114890
- [24] Chen C, Wang Y, Zhong K, et al. Frequent B7-H3 overexpression in craniopharyngioma. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2019, 514(2): 379-385
- [25] Seaman S, Zhu Z, Saha S, et al. Eradication of tumors through simultaneous ablation of CD276/B7-H3-positive tumor cells and tumor vasculature. [Cancer Cell](#), 2017, 31(4): 501-515.e8
- [26] Feng R, Chen Y, Liu Y, et al. The role of B7-H3 in tumors and its potential in clinical application. [Int Immunopharmacol](#), 2021, 101: 108153
- [27] Kanchan RK, Doss D, Khan P, et al. To kill a cancer: targeting the immune inhibitory checkpoint molecule, B7-H3. [Biochim Biophys Acta Rev Cancer](#), 2022, 1877(5): 188783
- [28] Zhang D, Huang H, Gao X, et al. High expression of B7-H3 on monocyte/macrophages in tumor microenvironment promotes lung cancer progression by inhibiting apoptosis. [Transl Oncol](#), 2024, 41: 101874
- [29] Park R, Yu J, Shahzad M, et al. Correction to: the immune regulatory function of B7-H3 in malignancy: spotlight on the IFN-STAT1 axis and regulation of tumor-associated macrophages. [Immunol Res](#), 2024, 72(4): 881
- [30] Mortezaee K, Majidpoor J. Alternative immune checkpoints in immunoregulatory profile of cancer stem cells. [Heliyon](#), 2023, 9(12): e23171
- [31] Zhang X, Ji J, Zhang G, et al. Expression and significance of B7-H3 and Tie-2 in the tumor vasculature of clear cell renal carcinoma. [Onco Targets Ther](#), 2017, 10: 5417-5424
- [32] Lee JH, Kim YJ, Ryu HW, et al. Correction: B7-H3 expression is associated with high PD-L1 expression in clear cell renal cell carcinoma and predicts poor prognosis. [Diagn Pathol](#), 2023, 18(1): 63
- [33] Li Y, Yang X, Wu Y, et al. B7-H3 promotes gastric cancer cell migration and invasion. [Oncotarget](#), 2017, 8(42): 71725-71735
- [34] Kontos F, Michelakos T, Kurokawa T, et al. B7-H3: an attractive target for antibody-based immunotherapy. [Clin Cancer Res](#), 2021, 27(5): 1227-1235
- [35] Varghese E, Samuel SM, Brockmueller A, et al. B7-H3 at the crossroads between tumor plasticity and colorectal cancer progression: a potential target for therapeutic intervention. [Cancer Metastasis Rev](#), 2024, 43(1): 115-133
- [36] Wu R, Zhang Y, Xu X, et al. Exosomal B7-H3 facilitates colorectal cancer angiogenesis and metastasis through AKT1/mTOR/VEGFA pathway. [Cell Signal](#), 2023, 109: 110737
- [37] Chen X, Li J, Chen Y, et al. B7 family members in pancreatic ductal adenocarcinoma: attractive targets for cancer immunotherapy. [Int J Mol Sci](#), 2022, 23(23): 15005
- [38] Kang F, Wang L, Jia H, et al. Correction to: B7-H3 promotes aggression and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting epithelial-to-mesenchymal transition via JAK2/STAT3/Slug signaling pathway. [Cancer Cell Int](#), 2021, 21(1): 570
- [39] Barba I, Carrillo-Bosch L, Seoane J. Targeting the warburg effect in cancer: where do we stand? [Int J Mol Sci](#), 2024, 25(6): 3142
- [40] Wu Y, Han W, Tang X, et al. B7-H3 suppresses CD8⁺ T cell immunologic function through reprogramming glycolytic metabolism. [J Cancer](#), 2024, 15(9): 2505-2517
- [41] Shao Y, Shi T, Guo L, et al. Expression characteristics and clinical significance of B7-H3 in colorectal cancer. [Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi](#), 2024, 40(5): 435-442
- [42] Zhu X, Shi Y, Wang J. B7-H3 regulates glucose metabolism in neuroblastom via Stat3/c-Met pathway. [Appl Biochem Biotechnol](#), 2024, 196(3): 1386-1398
- [43] Getu AA, Tigabu A, Zhou M, et al. New frontiers in immune checkpoint B7-H3 (CD276) research and drug development. [Mol Cancer](#), 2023, 22(1): 43
- [44] Mahmoud AM, Frank I, Orme JJ, et al. Evaluation of PD-L1 and B7-H3 expression as a predictor of response to adjuvant chemotherapy in bladder cancer. [BMC Urol](#), 2022, 22(1): 90
- [45] Liu Z, Zhang W, Phillips JB, et al. Immunoregulatory protein B7-H3 regulates cancer stem cell enrichment and drug resistance through MVP-mediated MEK activation. [Oncogene](#), 2019, 38(1): 88-102
- [46] Xia L, Chen Y, Li J, et al. B7-H3 confers stemness characteristics to gastric cancer cells by promoting glutathione metabolism through AKT/pAKT/Nrf2 pathway. [Chin Med J](#), 2023, 136(16): 1977-1989
- [47] Alhamad S, Elmasry Y, Uwagboe I, et al. B7-H3 associates with IMPDH2 and regulates cancer cell survival. [Cancers](#), 2023, 15(13): 3530
- [48] Tyagi A, Ly S, El-Dana F, et al. Evidence supporting a role for the immune checkpoint protein B7-H3 in NK cell-

- mediated cytotoxicity against AML. [Blood](#), 2022, 139 (18): 2782-2796
- [49] Zhang Y, Liu X, Zhu X, et al. Inhibition of B7-H3 by enoblituzumab elicits antitumor immune modulation in both innate and adaptive immunity. [Cancer Res](#), 2022, 82 (12_Supplement): 4228
- [50] Fabrizio FP, Muscarella LA, Rossi A. B7-H3/CD276 and small-cell lung cancer: What's new? [Transl Oncol](#), 2024, 39: 101801
- [51] Aggarwal C, Prawira A, Antonia S, et al. Dual checkpoint targeting of B7-H3 and PD-1 with enoblituzumab and pembrolizumab in advanced solid tumors: Interim results from a multicenter phase I/II trial. [J Immunother Cancer](#), 2022, 10(4): e004424
- [52] Vallera DA, Ferrone S, Kodali B, et al. NK-cell-mediated targeting of various solid tumors using a B7-H3 tri-specific killer engager *in vitro* and *in vivo*. [Cancers](#), 2020, 12(9): 2659