

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.027>

CD70-CD27 通路在肿瘤发生及治疗中作用的研究进展

王雷雷 综述 孔英君 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 随着免疫学的发展, 肿瘤的免疫疗法受到了人们的关注, 其中CD70是一个新发现的靶点。正常组织中CD70是一种II型跨膜糖蛋白, 仅仅短暂地表达在活化的T细胞、B细胞及成熟的树突状细胞(dendritic cells, DC)中。CD27是CD70的受体, 需与其结合发挥作用。在病理状态下, CD70可高表达于多种肿瘤细胞中, 目前以CD70为靶点的免疫治疗药物已经在临床前期研究中应用。CD70在肿瘤细胞上的表达, 不仅可以诱导免疫逃逸, 同时也可以激活部分免疫细胞杀伤肿瘤细胞, 这给肿瘤的免疫治疗带来了新的方向。

[关键词] CD70; 肿瘤; 免疫逃逸; 免疫治疗

Research progress in CD70-CD27 pathway in tumorigenesis and treatment

WANG Leilei, KONG Yingjun

(Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract With the progress of immunology, tumor immunotherapy has become a hot research topic, in which CD70 is a newly discovered target. In normal tissues, CD70 is a type II transmembrane glycoprotein that is expressed only briefly in activated T cells, B cells and mature dendritic cells (DC). CD27 is the receptor of CD70, which needs to be combined to play a role. It has been confirmed that CD70 can be highly expressed in a variety of tumors. Immunotherapeutic drugs targeting CD70 have been used in preclinical studies. The expression of CD70 in tumor cells can not only induce immune escape, but also activate some immune cells to kill tumor cells, which brings a new direction for the immunotherapy of tumors.

Keywords CD70; tumor; mechanism of immunosuppression; immunotherapy

CD70属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族成员, 是一种II型跨膜糖蛋白, 需与其受体CD27结合发挥作用。CD70可高表达于多种肿瘤细胞中, 其在肿瘤细胞上的表达为肿瘤的免疫治疗带来了新方向。

1 CD70, CD27 的生物学功能

CD70最早被发现主要表达于生发中心的B细胞和局部淋巴组织的T细胞^[1]。在胸腺髓质的上皮细胞上, CD70也低水平表达。进一步研究^[2]发

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-24

通信作者 (Corresponding author): 孔英君, Email: kyjtoday@sina.com

现: CD70高表达于活化的T细胞和B细胞表面, 并且在免疫应答晚期随着抗原刺激的减少其表达下调。CD70也表达在成熟的树突状细胞(dendritic cell, DC)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)表面上。另外, 有研究^[3]表明: 在肠道的固有层中的抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)也表达CD70, 这提示CD70在抗原呈递方面可能有一定的作用。

CD27需与其配体CD70结合发挥作用。CD27是肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族成员之一, 是一种分子量约为55 kD(1 D=1 u)的I型跨膜糖蛋白。CD27的2条单链以二硫键组成二聚体的形式存在^[4]。CD27主要表达在幼稚T细胞、记忆性T细胞、记忆性B细胞、生发中心中的B细胞以及自然杀伤细胞表面。原始B细胞不表达CD27, 然而当B细胞受体被激活后, CD27可以在长时间内表达于B细胞, CD27在这些细胞的生长、分化和存活中起重要作用。

2 CD70-CD27 通路的功能

CD70/CD27的相互作用对淋巴细胞的活化、增殖及维持免疫应答至关重要。与CD70结合后, 细胞内部的CD27通过链接TNF受体相关分子(TNF receptor associated factor, TRAF), TRAF2和TRAF5, 激活核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)及C-Jun氨基末端激酶(C-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路, 来促进T细胞的增殖及相应细胞因子的分泌。此外, 尽管CD27没有死亡结构域, 但是可以通过SIVA蛋白途径来诱导细胞凋亡^[5]。Izawa等^[6]证明当Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染的B细胞上缺乏CD70或T细胞上缺乏CD27时, EBV特异性细胞溶解性T细胞无法扩增导致对EBV感染的B细胞的免疫反应减弱。因此, CD70/CD27途径似乎是EBV特异性T细胞免疫的关键组分, 并且在T细胞对B细胞的免疫监视中起关键作用。并且, 有研究发现^[7]: 流感病毒感染的CD27缺陷型小鼠, 其感染部位的CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞数量减少。相反, CD70阳性的转基因小鼠体内的CD8⁺效应T细胞聚集上调^[8], 可以有效对抗流感病毒。以上研究表明: CD70/CD27通路在感染时起到了保护性免疫作用。

3 CD70-CD27 通路在肿瘤中的表达

在生理条件下, CD70仅仅短暂地表达在活化的淋巴细胞及肠固有层的APC上, 在非淋巴样组织中普遍缺失, 在肿瘤中高表达^[5]。CD70在肿瘤中的高表达可能暗示了肿瘤利用CD70来控制表达CD27的肿瘤浸润淋巴细胞, 从而发生免疫逃逸。

3.1 CD70 与血液系统恶性肿瘤

CD70在多种血源性肿瘤中都有表达, 如淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等。研究^[9]认为: CD70阳性的血液源性恶性肿瘤可以通过肿瘤免疫逃逸方式促进肿瘤的生长。来自B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的TGF- β 诱导的和预先存在的肿瘤内CD70⁺记忆效应T(Tm)细胞具有耗尽的表型并且高水平表达程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)和TIM-3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3)。值得注意的是, 阻断CD70能提高Tm细胞对抗TGF- β 的能力, 这说明CD70诱导了记忆效应T细胞的增殖衰竭^[10]。Jak等^[11]研究发现: 高表达CD70的慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphoblastic leukemia, CLL)患者, 调节性T细胞(T regulatory cells, Tregs)数量增多, 表明CD70通过诱导Tregs的数量来诱导免疫逃逸。在某些血液系统肿瘤如B细胞恶性肿瘤中^[12], CD70与其受体CD27共同高表达, 导致肿瘤细胞的自分泌-旁分泌信号转导并导致其存活和增殖。Al Sayed等^[13]研究表明: 在CD27缺陷型淋巴瘤小鼠模型中, CD70通过AKT途径介导的CD70反向信号转导导致了NK细胞的活化及存活, 并且释放干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ), 相对于CD27阳性的淋巴瘤小鼠模型, IFN- γ 的数量明显增加, 说明CD70-CD27的相互作用可通过抑制NK细胞的活化及存活来调控淋巴瘤的免疫抑制。

3.2 CD70 与肾细胞癌

肾细胞癌是泌尿系中恶性程度较高的肿瘤, 其发生率在所有肾恶性肿瘤中占80%~90%, 其中透明细胞肾细胞癌占70%。肾细胞癌早期通常无症状, 大多数人被诊断时已是疾病晚期, 目前治疗手段有手术、靶向药物治疗、免疫疗法等, 5年存活率低于10%^[14]。CD70是近年来新发现的一个靶点。Ruf等^[15]研究发现CD70高表达于肾细胞癌,

其中透明细胞肾细胞癌表达高达78%，乳头状肾细胞癌表达占32%，正常肾细胞不表达CD70。目前抗CD70单克隆抗体已经用于转移性肾细胞癌患者I期试验中，在18名受试者中，1名获得部分缓解，13名病情稳定，临床获益率为78%^[16]。

3.3 CD70 与胶质瘤

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是高度侵袭性的恶性脑肿瘤，目前没有一种治疗方法是治愈性的。CD70在胶质瘤中的表达机制尚不完全清楚。研究^[17]表明GBM中的CD70表达直接参与促进侵袭性肿瘤行为，例如生长和迁移/侵袭，并且通过诱导T细胞凋亡的免疫抑制机制促进肿瘤的增殖。并且Jin等^[18]将同种异体的外周血单核细胞结合到GBM细胞系中，他们发现，CD4⁺T细胞群中没有发现主要的细胞凋亡，但是CD8⁺T细胞系有明显的细胞凋亡。沉默的CD70可以显著降低CD8⁺T细胞的死亡，并且CD4⁺/CD8⁺比值不断增加。这说明在胶质瘤中，CD70可直接通过细胞接触诱导CD8⁺T细胞凋亡。

3.4 CD70 与肺癌

肺癌是最常见的癌症和男性癌症死亡的主要原因^[19]，其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的85%~90%^[20]。目前晚期NSCLC的治疗主要以联合放化疗、分子靶向治疗为主，但由于靶向药物严重的耐药性，且仅适用于肿瘤细胞中含有靶向致癌突变的少数患者^[21]。因此，晚期肺癌患者的生存期仍不理想。关于CD70在肺癌中的表达研究甚少，Jacobs等^[22]研究发现：CD70在正常肺组织中不表达，在原发性、复发性NSCLC及肿瘤微环境中的肿瘤浸润淋巴细胞上表达，并且在CD70⁺肿瘤细胞周围的肿瘤浸润淋巴细胞使Foxp3表达更多、CD4/CD8比值更高。Mack等^[23]研究证实：在NSCLC中，CD27在CD4⁺T细胞上的表达能区分Treg和效应T细胞，CD27与Tregs中Foxp3的表达与其免疫抑制活性相关。

3.5 CD70 与甲状腺癌

甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)是甲状腺癌中恶性程度最高的一种，发病率约占全部甲状腺癌的10%~15%，早期可发生浸润和转移，目前治疗方案推荐手术结合放化疗，但是预后差，大多数患者在1年内死亡^[24]。免疫疗法是癌症治疗的重要组成部分，其中CD70是一个

新发现的靶点。Zwaenepoel等^[25]对49例ATC患者标本行免疫组织化学染色，分析CD70的表达，其中24例(49.0%)显示至少有弱表达($\geq 10\%$)的肿瘤细胞，17例显示有高表达($\geq 50\%$)，在邻近正常组织中及非恶性甲状腺细胞中CD70表达缺失；并且在所有的ATC样本肿瘤周围及肿瘤浸润淋巴细胞的亚群中均发现CD27的表达。这提示CD70-CD27通路可能在肿瘤微环境下影响免疫调节，从而发生免疫逃逸。

4 CD70 在肿瘤治疗中的作用

4.1 CAR-T 细胞疗法

嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, CAR-T)是一种新开发的用于治疗肿瘤的免疫疗法，它是指由CD27和CD3-zeta信号转导结构域(CD3-zeta)组成的CAR进行基因工程改造的T细胞特异性识别CD70阳性的肿瘤细胞^[26]。Wang等^[27]研究发现：在小鼠CD27-CD3-zeta CAR模型中，使用CAR转导的脾细胞以剂量依赖性方式显著缩小肿瘤并延长小鼠存活时间。此实验说明CD70特异性CAR-T细胞有望成为肿瘤免疫治疗的一个新途径，近期有研究^[28]发现：CD70特异性CAR-T细胞能够特异性识别并有效地消除CD70阳性头颈部鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of head and neck, HNSCC)细胞。

4.2 抗 CD70 单克隆抗体的应用

通过对CD70在肿瘤细胞上的高表达及在正常组织中不表达以及CD70在肿瘤微环境中诱导免疫逃逸的研究，以CD70为靶点的特异性抗体是目前肿瘤免疫治疗的研究热点。目前，SGN-CD70A, ARGX-110及MDX-1203是3种正处在临床前I期实验中的抗CD70特异性抗体^[29-31]。CD70特异性抗体对CD70阳性的肿瘤细胞具有杀伤作用，一般认为，其杀伤作用是通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、补体介导细胞毒性作用(a complement dependent cytotoxicity, CDC)、抗体依赖细胞介导的胞吞作用(antibody dependent cell-mediated phagocytosis, ADCP)来溶解多种表达CD70的肿瘤细胞。Silence等^[32]研究发现：ARGX-110还可以阻断CD70-CD27信号转导，通过减少肿瘤微环境中的Treg数量来抑制肿瘤增殖和存活，从而抑制肿瘤免疫监视的逃避；结果显示霍奇金

淋巴瘤(hodgkin lymphoma, HL)患者经过ARGX-110治疗几个周期后, Tregs的数量稳步下降至接近健康个体的水平, 表明阻断CD70确实会影响其增殖。当停止治疗时, Treg数量再次增加, 可能是因为CD70阻断缓解。

4.3 CD70 与化疗

Jacobs等^[22]发现: ARGX-110可通过ADCC作用裂解CD70阳性的肿瘤细胞, 在他们的肿瘤活检的亚组试验中发现, 口服铂基化疗后CD70的表达上调, 这说明化疗可能刺激了NSCLC细胞上CD70的表达。Jacobs等^[33]研究发现: 表达CD70的NSCLC患者, 顺铂(cisplatin, CDDP)治疗后CD70水平在蛋白质、mRNA水平及存活的细胞中都上调, CD70表达的诱导可能与NSCLC中CDDP的抵抗性相关, CDDP可能影响转录因子结合到CD70的启动区, 通过增加CD70mRNA水平诱导CD70的表达, 这可能提示顺铂有强大的免疫刺激作用, 由于CD70/CD27通路与NSCLC中调节性T细胞的数量相关, 这种CDDP诱导的CD70表达上调可能为肿瘤的免疫逃逸铺平了道路。并且发现CDDP的治疗增强了ARGX-110的NK细胞介导的ADCC作用。并且有研究^[34]表明: CDDP除对癌细胞的直接细胞毒性作用外, 还可以诱导局部肿瘤微环境中APC的浸润, 通过诱导损伤相关分子模式(DAMP)介导APC上共刺激分子CD70表达上调, 但是共刺激分子CD70不影响CDDP介导的抗肿瘤作用。以上研究表明: CDDP在抗肿瘤的同时可能还通过诱导CD70表达的上调协助肿瘤细胞的免疫逃逸, 因此, CDDP联合抗CD70抗体治疗肿瘤有协同作用。

4.4 CD70 与放疗

关于CD70与肿瘤的放疗相关性研究甚少, Bernstein等^[35]研究证实: 在前列腺细胞系中, 单剂量外照射治疗增加了细胞表面CD70的表达。最近, Hagemann等^[36]描述了一种新型的CD70靶向钷-227缀合物(CD70-TTC), 它包含了CD70靶向抗体、螯合剂部分和短程、高能的 α 粒子放射性核素3个组分。体外分析证明CD70-TTC保留了与其靶点结合的亲和力, 并且与同种型对照-TTC相比显示出有效和特异性的细胞毒性。在人肾细胞癌细胞系裸鼠模型中进行生物分布显示, 在给药7 d后, CD70-TTC组每克注射钷-227剂量在肿瘤中保持在(122±42)% 注射量(injected dose, ID)。相比之下, 对于同种型对照-TTC, 每克仅约3%ID。而

且在CD70-TTC处理的裸鼠中, 在正常组织和血液中测量的钷-227的累积水平较低。这些研究表明: 抗CD70抗体与放疗在肿瘤的治疗中可能有潜在的协同作用。

5 结语

近年来, 学者们对CD70-CD27通路介导的免疫逃逸机制有了新的认识。但目前CD70在肿瘤微环境中的免疫逃逸机制尚不完全清楚, 研究CD70在肿瘤中的免疫抑制机制对肿瘤的免疫治疗至关重要。笔者相信, 随着该机制的神秘面纱被层层揭开, 肿瘤的免疫治疗一定会有新的进展。

参考文献

1. Borst J, Hendriks J, Xiao Y. CD27 and CD70 in T cell and B cell activation[J]. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17(3): 275-281.
2. Coquet JM, Ribot JC, Bąbala N, et al. Epithelial and dendritic cells in the thymic medulla promote CD4+Foxp3+ regulatory T cell development via the CD27-CD70 pathway[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(4): 715-728.
3. Manocha M, Rietdijk S, Laouar A, et al. Blocking CD27-CD70 costimulatory pathway suppresses experimental colitis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(1): 270-276.
4. Camerini D, Walz G, Loenen WA, et al. The T cell activation antigen CD27 is a member of the nerve growth factor/tumor necrosis factor receptor gene family[J]. *J Immunol*, 1991, 147(9): 3165-3169.
5. Jacobs J, Deschoolmeester V, Zwaenepoel K, et al. CD70: An emerging target in cancer immunotherapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 155: 1-10.
6. Izawa K, Martin E, Soudais C, et al. Inherited CD70 deficiency in humans reveals a critical role for the CD70-CD27 pathway in immunity to Epstein-Barr virus infection[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(1): 73-89.
7. Hendriks J, Gravestien LA, Tesselaar K, et al. CD27 is required for generation and long-term maintenance of T cell immunity[J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(5): 433-440.
8. Arens R, Schepers K, Nolte MA, et al. Tumor rejection induced by CD70-mediated quantitative and qualitative effects on effector CD8+ T-cell formation[J]. *J Exp Med*, 2004, 199(11): 1595-1605.
9. Aulwurm S, Wischhusen J, Friese M, et al. Immune stimulatory effects of CD70 override CD70-mediated immune cell apoptosis in rodent glioma models and confer long-lasting antiglioma immunity in vivo[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118: 1728-1735.
10. Claus C, Riether C, Schurch C, et al. CD27 signaling increases the frequency of regulatory T cells and promotes tumor growth[J]. *Cancer*

- Res, 2012, 72(14): 3664-3676.
11. Jak M, Mous R, Remmerswaal EB, et al. Enhanced formation and survival of CD4+ CD25hi Foxp3+ T-cells in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(5): 788-801.
 12. Ho AW, Hatjiharissi E, Ciccarelli BT, et al. CD27-CD70 interactions in the pathogenesis of Waldenström macroglobulinemia[J]. *Blood*, 2008, 112(12): 4683-4689.
 13. Al Sayed MF, Ruckstuhl CA, Hilmenyuk T, et al. CD70 reverse signaling enhances NK cell function and immunosurveillance in CD27-expressing B-cell malignancies[J]. *Blood*, 2017, 130(3): 297-309.
 14. Karner C, Kew K, Wakefield V, et al. Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e024691.
 15. Ruf M, Mittmann C, Nowicka AM, et al. pVHL/HIF-regulated CD70 expression is associated with infiltration of CD27+ lymphocytes and increased serum levels of soluble CD27 in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 889-898.
 16. Pal SK, Forero-Torres A, Thompson JA. A phase I trial of SGN-CD70A in patients with CD70-positive, metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2019, 125(7): 1124-1132.
 17. Ge H, Mu L, Jin L, et al. Tumor associated CD70 expression is involved in promoting tumor migration and macrophage infiltration in GBM[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(7): 1434-1444.
 18. Jin L, Ge H, Long Y, et al. CD70, a novel target of CAR T-cell therapy for gliomas[J]. *neuro Oncol*, 2018, 20(1): 55-65.
 19. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
 20. Wakelee H, Kelly K, Edelman MJ. 50 years of progress in the systemic therapy of non-small cell lung cancer[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014: 177-189.
 21. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240-2247.
 22. Jacobs J, Zwaenepoel K, Rolfo C, et al. Unlocking the potential of CD70 as a novel immunotherapeutic target for non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 13462-13475.
 23. Mack DG, Lanham AM, Palmer BE, et al. CD27 expression on CD4+ T cells differentiates effector from regulatory T cell subsets in the lung[J]. *J Immunol*, 2009, 182(11): 7317-7324.
 24. Janz TA, Neskey DM, Nguyen SA, et al. Is the incidence of anaplastic thyroid cancer increasing: a population based epidemiology study[J]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 5(1): 34-40.
 25. Zwaenepoel K, Jacobs J, De Meulenaere A, et al. CD70 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer - promising targets for immunotherapy[J]. *Histopathology*, 2017, 71(3): 357-365.
 26. Shaffer DR, Savoldo B, Yi Z, et al. T cells redirected against CD70 for the immunotherapy of CD70-positive malignancies[J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4304-4314.
 27. Wang QJ, Yu Z, Hanada KI, et al. Pre-clinical evaluation of chimeric antigen receptors targeting CD70-expressing cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2267-2276.
 28. Park YP, Jin L, Bennett KB, et al. CD70 as a target for chimeric antigen receptor T cells in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2018, 78: 145-150.
 29. Phillips T, Barr PM, Park SI, et al. A phase I trial of SGN-CD70A in patients with CD70-positive diffuse large B cell lymphoma and mantle cell lymphoma[J]. *Invest New Drugs*, 2018[Epub ahead of print].
 30. Aftimos P, Rolfo C, Rottey S, et al. Phase I dose-escalation study of the anti-CD70 antibody ARGX-110 in advanced malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(21): 6411-6420.
 31. Owonikoko TK, Hussain A, Stadler WM, et al. First-in-human multicenter phase I study of BMS-936561 (MDX-1203), an antibody-drug conjugate targeting CD70[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(1): 155-162.
 32. Silence K, Dreier T, Moshir M, et al. ARGX-110, a highly potent antibody targeting CD70, eliminates tumors via both enhanced ADCC and immune checkpoint blockade[J]. *MAbs*, 2014, 6(2): 523-532.
 33. Jacobs J, Deschoolmeester V, Rolfo C, et al. Preclinical data on the combination of cisplatin and anti-CD70 therapy in non-small cell lung cancer as an excellent match in the era of combination therapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74058-74067.
 34. Beyranvand Nejad E, van der Sluis TC, van Duikeren S, et al. Tumor eradication by cisplatin is sustained by CD80/86-mediated costimulation of CD8+ T cells[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(20): 6017-6029.
 35. Bernstein MB, Garnett CT, Zhang H, et al. Radiation-induced modulation of costimulatory and coinhibitory T-cell signaling molecules on human prostate carcinoma cells promotes productive antitumor immune interactions[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2014, 29(4): 153-161.
 36. Hagemann UB, Mihaylova D, Uran SR, et al. Targeted alpha therapy using a novel CD70 targeted thorium-227 conjugate in in vitro and in vivo models of renal cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56311-56326.

本文引用: 王雷雷, 孔英君. CD70-CD27通路在肿瘤发生及治疗中作用的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 2021-2025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.027

Cite this article as: WANG Leilei, KONG Yingjun. Research progress in CD70-CD27 pathway in tumorigenesis and treatment[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 2021-2025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.027