

CAR-T 细胞在肿瘤免疫治疗中的临床转化现状

Current status of clinical transformation for CAR-T cells in tumor immunotherapy

杜鹏^{1,2},任秀宝³,蒋敬庭¹(1. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心,江苏 常州 213003; 2. 甘肃省第二人民医院,甘肃 兰州 730000; 3. 天津医科大学附属肿瘤医院 生物治疗中心,天津 300000)

[摘要] 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor-T cells, CAR-T 细胞)是应用基因工程技术修饰后培养的 T 细胞,因其不受主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的限制,具有特异性识别肿瘤抗原并杀伤肿瘤细胞的能力,可减少免疫耐受及免疫逃逸的发生,针对某种肿瘤抗原构建的 CAR-T 细胞可以广泛应用于临床治疗恶性肿瘤,目前已在一些血液系统肿瘤治疗中获得了满意的疗效。

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞;肿瘤免疫治疗;共刺激分子

[中图分类号] R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0840-06

细胞免疫与肿瘤的发生、发展过程密切相关,其中 T 细胞起关键作用。目前用于肿瘤免疫治疗的 CAR-T 越来越受学者们的关注。CAR-T 细胞是一种通过对 T 细胞转染重组质粒,在体外培养后获得能特异性表达识别肿瘤抗原的嵌合抗原受体的 T 细胞^[1]。此类细胞能特异性识别肿瘤抗原,且在抗肿瘤免疫过程中不受 MHC 限制,在一些肿瘤治疗中获得了良好的疗效^[2-3]。CAR-T 细胞治疗是最有潜力的肿瘤免疫治疗手段之一,已逐渐成为肿瘤免疫治疗的主流^[4-5]。

1 CAR-T 细胞的生物学特性

CAR 由胞外抗原结合区、跨膜区和胞内信号转导区组成,其中胞外抗原结合区由来源于单克隆抗体的轻链可变区(variable region of light chain, VL)和重链可变区(variable region of heavy chain, VH)组成,并由韧带性的铰链区连接形成单链可变片段(single chain fragment variable, scFv)抗体。CAR 的 scFv 多为鼠源性,但人鼠嵌合 scFv 或全人源 scFv 比纯鼠源 scFv 更有效,既提高了 CAR 与配体的亲和力,又降低了鼠单克隆抗体异源性所带来的不良反应^[6-7]。CAR-T 细胞的跨膜区一般由同源或异源的 CD3、CD8 或 CD28 等二聚体膜蛋白组成,通过 CAR 二聚化以及与内源性 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)的相互作用产生的信号促进 T 细胞的活化,其相连的信号转导区对 CAR-T 细胞的增殖、体内存活时间以及抗肿瘤活性具有重要作用,在该区域导入共刺激分子后, CAR-T 细胞在体内的存活时间明显延长,抗肿瘤效应也显著增强^[8]。将识别肿

瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的 scFv 和胞内信号域如免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAM, 通常为 CD3 ζ 或 Fc ϵ RI γ)的基因在体外进行基因重组,构建出重组质粒,并在体外转染 T 细胞,通过培养获得具有特异性识别肿瘤抗原并杀伤肿瘤细胞的 CAR-T 细胞^[9-10]。

2 共刺激分子在 CAR-T 细胞中的作用

CAR-T 细胞的免疫调节作用依赖其所携带的共刺激分子。研究表明,共刺激分子在打破免疫耐受、增强免疫细胞的抗肿瘤效应中发挥重要作用,共刺激信号缺失也是肿瘤诱导机体产生免疫耐受的机制之一^[11]。CAR-T 细胞产生的共刺激信号对调节 T 细胞的活化具有重要作用, CD28、CD137、CD134 及 CD27 是目前发现的高效共刺激分子,在临床 CAR-T 细胞研究中应用广泛,对 T 细胞的增殖、抗肿瘤效应有正相调节作用,并影响 T 细胞在体内的存活时间,带有这些共刺激分子的 CAR-T 细胞可通过自分泌或旁分泌细胞因子来调节内源性抗肿瘤免疫反应^[12-15]。有文献报道^[16],导入共刺激分子的

[基金项目] 国家科技支撑项目(No. 2015BAI12B12);国家自然科学基金资助项目(No. 81171653, 31428005, 31570877, 31570908)。Project supported by the National Science and Technology Support Program of China (No. 2015BAI12B12), and the National Natural Science Foundation of China (No. 81171653, 31428005, 31570877, 31570908)

[作者简介] 杜鹏(1981-),男,甘肃兰州人,主治医师,主要从事肿瘤微创及免疫治疗的研究, E-mail:xydy@126.com

[通信作者] 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author), E-mail:jiangjingting@suda.edu.cn

CAR-T 细胞既可通过其产生的细胞因子活化巨噬细胞,改变肿瘤微环境,还可产生共刺激信号改变肿瘤微环境中的免疫抑制信号并增强肿瘤微环境中 T 细胞的功能。另外,由于一些分子仅在或主要在肿瘤组织中表达,如 CD19、CD33,通过基因修饰使 CAR-T 细胞表达能特异性识别这些分子的 scFv,提高其识别肿瘤抗原的能力及与肿瘤抗原结合的亲合力,减少免疫逃逸的发生。同时,这些与肿瘤抗原特异性结合的 CAR-T 细胞也进一步调节其他免疫细胞参与抗肿瘤免疫反应^[17-18]。

CAR-T 细胞以抗原依赖、非 MHC 限制的方式结合肿瘤抗原,启动特异性抗肿瘤免疫反应。初期构建的 CAR 主要包括两个功能区,即单链抗体跨膜区和信号转导区^[19]。由于未导入共刺激分子,此类 CAR-T 细胞不仅分裂增殖能力差,也不能产生足量的细胞因子,在体内存活时间很短,不能产生较为持久的抗肿瘤效应,在肿瘤治疗中疗效欠佳。在肾癌、卵巢癌以及神经胶质瘤等肿瘤治疗中有效率均较低^[20-22],但为后续 CAR-T 细胞研发奠定了重要的基础。研究^[23]发现,在单链抗原结合蛋白的信号转导区导入 CD28 等共刺激分子后,CAR-T 细胞获得了特异性信号和共刺激信号“双信号”特征,细胞毒性活性、增殖能力明显增强,且体内存活时间也显著延长。也有研究^[24-25]表明,相较于带有一个共刺激分子的 CAR-T 细胞,导入两个共刺激分子的 CAR-T 细胞其细胞毒活性及增殖能力更强,在体内存活时间也明显延长,可发挥更为持久的抗肿瘤效应。这类 CAR-T 细胞在体内可存活 1 年以上,自身可释放较多的细胞因子,并通过调节其他免疫细胞释放更多的细胞因子发挥强大的抗肿瘤免疫效应。

3 CAR-T 细胞的转化医学研究

CAR-T 细胞在肿瘤治疗中有效率进一步提高,这与导入共刺激分子密切相关^[26]。Brudno 等^[27]用特异性识别 CD19 的新一代 CAR-T 细胞治疗 B 细胞白血病患者 20 例,6 例完全缓解,2 例部分缓解,其中一例患者完全缓解时间超过 30 个月。Kalos 等^[28]运用带有共刺激分子并特异性识别 CD19 的 CAR-T 细胞治疗慢性淋巴细胞性白血病患者中,也获得了满意的疗效。此类 CAR-T 细胞带有 CD137 共刺激分子,其可提高 CAR 特异性识别 CD19 的能力,并增强 CAR-T 细胞的记忆功能,其在体内的存活时间也明显延长。Brentjens 等^[29]运用带有 CD28 分子并能特异性识别 CD19 分子的 CAR-T 细胞治疗 5 例急性 B 淋巴细胞白血病,完全缓解率高达 100%。CD28 分子通过共刺

激信号促进 T 细胞的活化,提高 CAR-T 细胞与肿瘤抗原结合的亲合力,进一步提高其杀伤肿瘤细胞的能力。研究显示,CAR-T 细胞的抗肿瘤作用与其在体内的存活时间密切相关,CAR-T 细胞在体内存活时间越长,其抗肿瘤效应越持久^[30]。Till 等^[31]以逆转录病毒为载体构建培养出带有 CD28 和 4-1BB 双共刺激分子的 CAR-T 细胞,用于治疗 3 例非霍奇金淋巴瘤患者,其中 2 例患者完全缓解,1 例患者部分缓解。通过检测发现,CAR-T 细胞在非霍奇金淋巴瘤患者体内存活的时间超过 12 个月,并证实此类共刺激分子可促进 T 细胞的活化与增殖,进一步延长 CAR-T 细胞的存活时间,明显增强抗肿瘤效应。Savoldo 等^[32]发现,在接受 CAR-T 细胞治疗的 B 细胞淋巴瘤患者中,带有 CD28 分子的 CAR-T 细胞的扩增能力、存活时间及免疫效应均优于只带有特异性信号转导区的 CAR-T 细胞。Kandalaft 等^[33]在卵巢癌病例治疗中也得到了类似的观察结果。尽管共刺激分子的导入使 CAR-T 细胞的抗肿瘤作用进一步增强,使其在一些血液系统肿瘤治疗中获得了理想的疗效,但其在实体肿瘤治疗中,目前仍处于临床前实验研究阶段^[34-36]。Shen 等^[8]在治疗神经胶质瘤以及 Miao 等^[37]在胶质母细胞瘤小鼠模型实验中获得了较为满意的疗效。另外,Hillerdal 等^[38]用慢病毒载体构建培养出带有 CD28 和 OX-40 双共刺激分子的 CAR-T 细胞治疗前列腺癌小鼠模型,发现此类 CAR-T 细胞可产生足量的 IFN- γ 和 IL-2 调节机体的免疫功能,对肿瘤生长有很强的抑制作用,其治疗的小鼠生存期明显延长。Tang 等^[39]也用带有双共刺激分子的 CAR-T 细胞治疗 EB 病毒感染诱发的鼻咽癌裸鼠模型,通过瘤体内注射 anti-LMP1 HELA/CAR-T 细胞,瘤体很快缩小,肿瘤抑制作用明显。这类 CAR-T 细胞能特异性识别 EB 病毒潜伏膜蛋白 1,促进 IFN- γ 和 IL-2 的分泌,激发机体的免疫功能。Burga 等^[40]在肿瘤肝转移小鼠模型中发现,髓样抑制细胞可通过 PD-L1 抑制机体的免疫反应,但 CAR-T 细胞有抑制髓样抑制细胞改变肿瘤局部微环境的作用,使肿瘤局部免疫抑制状态变为免疫应答状态,Suarez 等^[41]也有类似发现(表 1)。

目前,新一代 CAR-T 细胞在体内存活时间明显延长,其抗肿瘤效应明显增强^[42]。并在一些血液肿瘤治疗中获得了良好的疗效,但其在实体肿瘤治疗中疗效仍待进一步提高,且其治疗引起的毒副反应也是必须要解决的难题^[43-44]。有些毒副反应一旦出现,后果十分严重,可能直接导致治疗失败,甚至危及患者生命^[45-46]。

表 1 CAR-T 细胞的转化医学研究现状

肿瘤类型	CAR-T 细胞的作用机制	临床及动物实验疗效	引用文献
淋巴细胞白血病	特异性识别肿瘤抗原 CD19 分子, 并通过 CD28 及 CD137 等分子的共刺激信号增强 T 细胞的抗肿瘤效应	临床缓解率高, CAR-T 细胞在体内存活时间长	[27-29]
急性髓系白血病	特异性识别 LeY 肿瘤抗原, 并通过 CD28 分子产生的共刺激信号加强 T 细胞的抗肿瘤作用	安全性、有效性较好, 细胞在体内存活时间长	[30]
非霍奇金淋巴瘤	特异性识别肿瘤抗原 CD20 分子, 并通过 CD28 及 CD137 等分子的共刺激信号增强 T 细胞的抗肿瘤效应	临床缓解率高, CAR-T 细胞在体内存活时间长	[31]
神经胶质瘤 (动物实验)	特异性识别肿瘤抗原 EGFRv III, 并通过 ICOS 的共刺激信号增强 T 细胞的抗肿瘤效应	对肿瘤有明显的抑制作用	[8]
前列腺癌 (动物实验)	特异性识别肿瘤抗原 PSA, 并通过 CD28 及 OX40 的共刺激信号增强 T 细胞的抗肿瘤效应	对肿瘤有明显的抑制作用	[38]
鼻咽癌 (动物实验)	特异性识别肿瘤抗原 LMP1, 并通过 CD28 的共刺激信号增强 T 细胞的抗肿瘤效应	对肿瘤有明显的抑制作用	[39]

4 CAR-T 细胞的毒副反应及处理

Lamers 等^[47]在治疗一例肾细胞癌患者中发现, CAR-T 细胞识别并攻击低水平表达 CAIX 抗原的胆管上皮细胞, 引起严重的胆管炎, 最后导致患者死亡。这种 CAR-T 细胞识别并攻击低表达肿瘤抗原正常组织的现象称为“脱靶效应”, 其对患者造成的损害远大于肿瘤本身的损害^[48-49]。后来 Lamers 等^[50]发现, 在 CAR-T 细胞输注前, 对患者给予 G250 mAb (cohort 3) 预处理, 可有效预防“脱靶效应”损害的发生。也有研究发现, 通过静脉输注免疫球蛋白可明显减轻 CAR-T 细胞的“脱靶效应”损害^[28]。另外, Gargett 等^[51]和 Jones 等^[49]用自杀基因作为“安全阀”处理“脱靶效应”, 并取得了较满意的效果。其机制是为 CAR-T 细胞导入自杀基因, 必要时诱导 CAR-T 细胞凋亡, 从而预防或治疗“脱靶效应”。此外, 肿瘤溶解综合征也是 CAR-T 细胞治疗过程中的严重并发症之一, 由于 CAR-T 细胞强大的杀伤作用, 肿瘤细胞的大量溶解, 细胞内物质的快速释放入血, 超过了肝脏代谢和肾脏排泄的能力, 使代谢产物蓄积而引起高尿酸血症、高钾血症、高磷血症、低钙血症、代谢性酸中毒等一系列代谢紊乱, 进而导致严重的心律失常或急性肾功能衰竭而危及生命的综合征^[52]。其预防主要依靠治疗前肿瘤负荷及全身状况评估, 并尽可能减轻肿瘤负荷, 同时治疗中还需给予水化、利尿及碱化尿液等治疗。出现

高尿酸血症者, 需积极降尿酸治疗, 对肾功能衰竭者, 根据病情给予透析治疗^[23, 53]。有些患者因大量细胞因子释放入血, 临床出现恶心、头痛、心动过速、低血压、呼吸困难以及烦躁等一系列症状, 称为“细胞因子释放综合征”, 多发生在 CAR-T 细胞治疗后 6~20 d 之间^[54]。有时大量细胞因子释放入血引起全身强烈的炎性反应, 造成全身器官功能紊乱, 临床表现更为严重, 则称为“细胞因子风暴”^[55]。Morgan 等^[56]用 HER2-CAR-T 细胞治疗一例结肠癌合并肝和肺转移患者, 输注 4 h 后血液中 IFN- γ 、GM-CSF、TNF- α 和 IL-6 等细胞因子明显升高, 出现“细胞因子风暴”, 患者抢救 5 d 后死亡。这类患者临床需辅以糖皮质激素、细胞因子拮抗剂以及支持疗法治疗^[57]。另外, 过敏反应也是常见的不良反应, 严重者在 CAR-T 细胞输注几分钟内出现过敏性休克, 表现为血压下降、心脏骤停^[58]。预防性给予抗过敏药物是降低其发生率的重要手段, 并且一旦患者出现过敏性休克应即时给予肾上腺素及糖皮质激素治疗。

5 展 望

导入共刺激分子的 CAR-T 细胞增殖能力明显增强, 在体内存活时间显著延长, 不仅可改变肿瘤微环境, 而且能阻止肿瘤细胞免疫逃逸, 打破肿瘤免疫耐受状态, 在一些血液系统肿瘤治疗中已获得理想的疗效。然而, 在实体肿瘤治疗中, 其疗效仍有待进一步提高。目前, 寻找特异性更高, 刺激作用更强的

肿瘤抗原分子,是降低或避免"脱靶效应"并且提高 CAR-T 细胞治疗实体肿瘤疗效的有效手段;另外,通过导入自杀基因和或功能增强基因,使其在可控的条件下诱导其发挥抗肿瘤效应,根据机体需要增强其功能或诱导其凋亡是提高安全性和有效性的的重要手段。

[参考文献]SS

- [1] SHI H, LIU L, WANG Z. Improving the efficacy and safety of engineered T cell therapy for cancer [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328 (2): 191-197. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.09.015.
- [2] ANURATHAPAN U, LEEN A M, BRENNER M K, et al. Engineered T cells for cancer treatment [J]. *Cytotherapy*, 2014, 16 (6): 713-733. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.10.002.
- [3] ANNESLEY C E, BROWN P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia [J]. *Ther Adv Hematol*, 2015, 6(2): 61-79. DOI: 10.1177/2040620714565963.
- [4] VELASQUEZ M P, TORRES D, IWAHORI K, et al. T cells expressing CD19-specific engager molecules for the immunotherapy of CD19-positive malignancies [R]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27130. DOI:10.1038/srep27130.
- [5] OTAHAL P, PRUKOVA D, KRAL V, et al. Lenalidomide enhances antitumor functions of chimeric antigen receptor modified T cells [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4): e1115940 [2015-07-15]. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1115940>. DOI:10.1080/2162402X.2015.1115940.
- [6] WESTWOOD J A, SMYTH M J, TENG M W, et al. Adoptive transfer of T cells modified with a humanized chimeric receptor gene inhibits growth of Lewis-Y-expressing tumors in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(52):19051-19056. DOI: 10.1073/pnas.0504312102.
- [7] TURATTI F, FIGINI M, ALBERRI P, et al. Highly efficient redirected anti-tumor activity of human lymphocytes transduced with a completely human chimeric immune receptor [J]. *J Gene Med*, 2005, 7(2):158-170. DOI:10.1002/jgm.647.
- [8] SHEN C J, YANG Y X, HAN E Q, et al. Chimeric antigen receptor containing ICOS signaling domain mediates specific and efficient antitumor effect of T cells against EGFR vIII expressing glioma [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6:33. DOI: 10.1186/1756-8722-6-33.
- [9] RAMOS C A, DOTTI G. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(7): 855-873. DOI: 10.1517/14712598.2011.573476.
- [10] SONG D G, YE Q, POUSSIN M, et al. CD27 costimulation augments the survival and antitumor activity of redirected human T cells in vivo [J]. *Blood*, 2012, 119(3):696-706. DOI:10.1182/blood-2011-03-344275.
- [11] BREMER E. Targeting of the tumor necrosis factor receptor superfamily for cancer immunotherapy [J]. *ISRN Oncol*, 2013, 2013: 371854. DOI:10.1155/2013/371854.
- [12] ALMASBAK H, WALSENG E, KRISTIAN A, et al. Inclusion of an IgG1-Fc spacer abrogates efficacy of CD19 CAR T cells in a xenograft mouse model [J]. *Gene Ther*, 2015, 22(5):391-403. DOI:10.1038/gt.2015.4.
- [13] SONG D G, POWELL D J. Pro-survival signaling via CD27 costimulation drives effective CAR T-cell therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(4):547-549. DOI:10.4161/onci.19458.
- [14] JUNG I H, CHOI J H, JIN J, et al. CD137-inducing factors from T cells and macrophages accelerate the destabilization of atherosclerotic plaques in hyperlipidemic mice [J]. *FASEB J*, 2014, 28 (11): 4779-4791. DOI: 10.1096/fj.14-253732.
- [15] WILLOUGHBY J E, KERR J P, ROGEL A, et al. Differential impact of CD27 and 4-1BB costimulation on effector and memory CD8 T cell generation following peptide immunization [J]. *J Immunol*, 2014, 193(1): 244-251. DOI:10.4049/jimmunol.1301217.
- [16] SPEAR P, BARBER A, RYNDA-APPLE A, et al. Chimeric antigen receptor T cells shape myeloid cell function within the tumor microenvironment through IFN-gamma and GM-CSF [J]. *J Immunol*, 2012, 188(12): 6389-6398. DOI: 10.4049/jimmunol.1103019.
- [17] GHORASHIAN S, PULE M, AMROLIA P. CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy for hematological malignancies [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(4): 463-478. DOI: 10.1111/bjh.13340.
- [18] KENDERIAN S S, RUELLA M, SHESTOVA O, et al. CD33-specific chimeric antigen receptor T cells exhibit potent preclinical activity against human acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(8): 1637-1647. DOI: 10.1038/leu.2015.52.
- [19] BRIDGERMAN J S, HAWKINS R E, BAGLEY S, et al. The optimal antigen response of chimeric antigen receptors harboring the CD3zeta transmembrane domain is dependent upon incorporation of the receptor into the endogenous TCR/CD3 complex [J]. *J Immunol*, 2010, 184(12): 6938-6949. DOI: 10.4049/jimmunol.0901766.
- [20] KERSHAW M H, WESTWOOD J A, PARKER L L, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20 Pt 1): 6106-6115. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-1183.
- [21] LAMERS C H, LANGEVELD S C, GROOT-VAN RUIJVEN C M, et al. Gene-modified T cells for adoptive immunotherapy of renal cell cancer maintain transgene-specific immune functions in vivo [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(12): 1875-1883. DOI:10.1007/s00262-007-0330-3.
- [22] PARK J R, DIGIUSTO D L, SLOVAK M, et al. Adoptive transfer of chimeric antigen receptor re-directed cytolytic T lymphocyte clones in patients with neuroblastoma [J]. *Mol Ther*, 2007, 15 (4): 825-833. DOI: 10.1038/sj.mt.6300104.
- [23] PORTER D L, LEVINE B L, KALOS M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 725-733. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849.
- [24] ZHONG X S, MATSUSHITA M, PLOTKIN J, et al. Chimeric antigen receptors combining 4-1BB and CD28 signaling domains augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL activation and CD8⁺ T cell-mediated tumor eradication [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(2): 413-420. DOI:10.1038/mt.2009.210.
- [25] SONG D G, YE Q, SANTORO S, et al. Chimeric NKG2D CAR-expressing T cell-mediated attack of human ovarian cancer is enhanced by histone deacetylase inhibition [J]. *Hum Gene Ther*,

- 2013, 24(3):295-305. DOI:10.1089/hum.2012.143.
- [26] BRIDGEMAN J S, HAWKINS R E, HOMBACH A A, et al. Building better chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy [J]. *Curr Gene Ther*, 2010, 10(2):77-90. DOI:10.2174/156652310791111001.
- [27] BRUDNO J N, SOMERVILLE R P, SHI V, et al. Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1112-1121. DOI:10.1200/JCO.2015.64.5929.
- [28] KALOS M, LEVINE B L, PORTER D L, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(95):95ra73 [2016-07-15]. <http://stm.sciencemag.org/content/3/95/95ra73>. DOI:10.1126/scitranslmed.3002842.
- [29] BRENTJENS R J, DAVILA M L, RIVIERE I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(177):177ra138 [2016-07-15]. <http://stm.sciencemag.org/content/5/177/177ra38>. DOI:10.1126/scitranslmed.3005930.
- [30] RITCHIE D S, NEESON P J, KHOT A, et al. Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(11):2122-2129. DOI:10.1038/mt.2013.154.
- [31] TILL B G, JENSEN M C, WANG J, et al. CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results [J]. *Blood*, 2012, 119(17):3940-3950. DOI:10.1182/blood-2011-10-387969.
- [32] SAVOLDO B, RAMOS C A, LIU E, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5):1822-1826. DOI:10.1172/JCI46110.
- [33] KANDALAFI L E, POWELL D J, COUKOS G. A phase I clinical trial of adoptive transfer of folate receptor-alpha redirected autologous T cells for recurrent ovarian cancer [J]. *J Transl Med*, 2012, 10:157. DOI:10.1186/1479-5876-10-157.
- [34] WU M R, ZHANG T, DEMARS L R, et al. B7H6-specific chimeric antigen receptors lead to tumor elimination and host antitumor immunity [J]. *Gene Ther*, 2015, 22(8):675-684. DOI:10.1038/gt.2015.29.
- [35] ALMASBAK H, AARVAK T, VEMURI M C. CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment [J/OL]. *J Immunol Res*, 2016, 2016:5474602 [2016-07-15]. <http://www.hindawi.com/journals/jir/2016/5474602/>. DOI:10.1155/2016/5474602.
- [36] CAO Y, RODGERS D T, DU J, et al. Design of switchable chimeric antigen receptor T cells targeting breast cancer [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(26):7520-7524. DOI:10.1002/anie.201601902.
- [37] MIAO H, CHOI B D, SURYADEVARA C M, et al. EGFRvIII-specific chimeric antigen receptor T cells migrate to and kill tumor deposits infiltrating the brain parenchyma in an invasive xenograft model of glioblastoma [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94281 [2015-07-15]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094281>. DOI:10.1371/journal.pone.0094281.
- [38] HILLERDAL V, RAMACHANDRAN M, LEJA J, et al. Systemic treatment with CAR-engineered T cells against PSCA delays subcutaneous tumor growth and prolongs survival of mice [J/OL]. *BMC Cancer*, 2014, 14:30 [2016-07-15]. <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-30>. DOI:10.1186/1471-2407-14-30.
- [39] TANG X, ZHOU Y, LI W, et al. T cells expressing a LMP1-specific chimeric antigen receptor mediate antitumor effects against LMP1-positive nasopharyngeal carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *J Biomed Res*, 2014, 28(6):468-475. DOI:10.7555/JBR.28.20140066.
- [40] BURGA R A, THOM M, POINT G R, et al. Liver myeloid-derived suppressor cells expand in response to liver metastases in mice and inhibit the anti-tumor efficacy of anti-CEA CAR-T [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(7):817-829. DOI:10.1007/s00262-015-1692-6.
- [41] SUAREZ E R, CHANG D K, SUN J, et al. Chimeric antigen receptor T cells secreting anti-PD-L1 antibodies more effectively regress renal cell carcinoma in a humanized mouse model [J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):34341-34355 [2016-07-15]. <http://www.impactjournals.com/oncotarget>. DOI:10.18632/oncotarget.9114.
- [42] LIU X, BARRETT D M, JIANG S, et al. Improved anti-leukemia activities of adoptively transferred T cells expressing bispecific T-cell engager in mice [J/OL]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(6):e430 [2016-07-15]. <http://www.nature.com/bcj/journal/v6/n6/full/bcj201638a.html>. DOI:10.1038/bcj.2016.38.
- [43] HEIJINK D M, KATER A P, HAZENBERG M D, et al. T-cells fighting B-cell lymphoproliferative malignancies: the emerging field of CD19 CAR T-cell therapy [J]. *Neth J Med*, 2016, 74(4):147-151.
- [44] ALONSO-CAMINO V, HARWOOD S L, ALVAREZ-MENDEZ A, et al. Efficacy and toxicity management of CAR-T-cell immunotherapy: a matter of responsiveness control or tumour-specificity? [J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(2):406-411. DOI:10.1042/BST20150286.
- [45] NAMUDURI M, BRENTJENS R J. Medical management of side effects related to CAR T cell therapy in hematologic malignancies [J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(6):511-513. DOI:10.1080/17474086.2016.1183479.
- [46] 李津杞 顾海慧 杨建民 等 嵌合抗原受体修饰的 T 细胞治疗肿瘤的不良反应及相关治疗方案的研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2):169-173. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.019.
- [47] LAMERS C H, SLEIJFER S, VULTO A G, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: first clinical experience [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(13):e20-22 [2016-07-15]. <http://jco.ascopubs.org/content/24/13/e20.long>. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.019.
- [48] GROSS G, ESHHAR Z. Therapeutic potential of T cell chimeric antigen receptors (CARs) in cancer treatment: counteracting off-

- tumor toxicities for safe CAR T cell therapy [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56: 59-83. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124844.
- [49] JONES B S, LAMB L S, GOLDMAN F, et al. Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 254 [2016-07-15]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2014.00254/full>. DOI:10.3389/fphar.2014.00254.
- [50] LAMERS C H, KLAVERI Y, GRATAMA J W, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with CAIX CAR-engineered T-cells-a completed study overview [J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(3):951-959. DOI:10.1042/BST20160037.
- [51] GARGETT T, BROWN M P. The inducible caspase-9 suicide gene system as a “safety switch” to limit on-target, off-tumor toxicities of chimeric antigen receptor T cells [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 235 [2016-07-15]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2014.00235/full>. DOI: 10.3389/fphar.2014.00235.
- [52] HOWARD S C, TRIFILIO S, GREGORY T K, et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(4): 563-573. DOI: 10.1007/s00277-015-2585-7.
- [53] GRUPP S A, KALOS M, BARRETT D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1509-1518. DOI: 10.1056/NEJMoal215134.
- [54] TEACHEY D T, LACEY S F, SHAW P A, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6): 664-679. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
- [55] DEFRANCESCO L. CAR-T cell therapy seeks strategies to harness cytokine storm [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(7):604. DOI:10.1038/nbt0714-604.
- [56] MORGAN R A, YANG J C, KITANO M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4):843-851. DOI:10.1038/mt.2010.24.
- [57] XU X J, TANG Y M. Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells [J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2):172-178. DOI:10.1016/j.canlet.2013.10.004.
- [58] MAUS M V, HAAS A R, BEATTY G L, et al. T cells expressing chimeric antigen receptors can cause anaphylaxis in humans [J]. *Cancer Immunol Res*, 2013, 1(1):26-31. DOI:10.1158/2326-6066.
- [收稿日期] 2016-06-18 [修回日期] 2016-10-25
[本文编辑] 宋关鸿

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》征稿和征订启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》是由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的高级学术刊物,为中国精品科技期刊、RCCSE 中国权威学术刊物、中国中文核心期刊,中国科学引文数据库核心源期刊、中国科技核心期刊、中国人民解放军优秀医学期刊,为同行专家评审期刊和开放获取(OA)期刊;获2015-2017年度中国科协精品科技期刊工程项目资助。本刊主要报道肿瘤生物治疗领域基础研究和临床应用的新成果、新理论、新技术和新经验,常设有述评、院士论坛、专家论坛、研究快报、青年学者论坛、基础研究、临床研究、转化医学、技术方法、短篇论著、学术争鸣、文献综述、个案报告等栏目,以从事肿瘤防治的中高级临床和科研工作者、医药院校师生及相关学科科技人员为读者对象。月刊,每月25日出版,国内外公开发行。

本刊主编为中国医学科学院院长、中国免疫学会理事长曹雪涛院士,编委会由包括15名院士和9名外籍专家的众多名家大师组成。本刊已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、荷兰《医学文摘》(EMbase)等10个国际著名检索系统收录。本刊在国内肿瘤学领域的学术地位和影响力名列前茅,在国际学术界的显示度日益广泛和增强。

本刊使用网络远程投稿、审稿系统和编校管理系统进行编辑出版工作,工作效率高,编校质量好,论文发表周期短。另设“快速发表通道”,将有较高创新性的论文以2~3个月的速度快速发表。

热忱欢迎广大肿瘤防治工作者通过本刊网站投稿系统、电子信箱踊跃投稿。

《中国肿瘤生物治疗杂志》每册定价15.00元,全年定价180.00元。邮发代号:4-576,请通过当地邮局订阅。若错过,可从本刊编辑部补订,请将180.00元(优惠免邮资)寄编辑部,并注明详细通讯地址及邮政编码,编辑部负责将每期杂志准时寄给您。

联系地址:上海市翔殷路800号;第二军医大学免疫楼《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部(邮编200433)

联系人:阮芳铭

联系电话:021-55620605×22, 021-81871002×22

传真:021-81871007

网址:www.biother.org

电子邮箱:cjcb@biother.org