

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.002

· 专家论坛 ·

## CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤：问题及对策

张静<sup>1</sup>, 王建勋<sup>2</sup>(1. 西安国际医学中心医院, 陕西 西安 710000; 2. 北京中医药大学 生命科学学院, 北京 102488)

**王建勋** 教授、博士研究生导师, 北京中医药大学生命科学学院特聘教授, 美国加州大学圣迭戈分校医学系博士和博士后, 曾任职美国 Sorrento Therapeutics 生物制药公司资深研究员。主要从事肿瘤的免疫治疗, 尤其是细胞免疫治疗的研究, 应用现代基因与细胞治疗手段开展血液系统疾病和阿尔茨海默病的治疗及临床转化研究, 应用重组单克隆抗体与重组单链抗体技术建立表观遗传学研究新方法并研究疾病的表观遗传学与分子生物学机制, 建立血液系统疾病与阿尔茨海默病等疾病的动物模型, 并结合传统中医药探索疾病治疗的新方法。在 *Nature*、*Nat Neurosci*、*Proc Natl Acad Sci U S A* 等杂志发表多篇学术论文, 曾获得美国国立医学研究院 Ruth L. Kirschstein 国家科研贡献奖、美国前列腺癌基金会年度科研成果奖等荣誉。

**[摘要]** 多发性骨髓瘤是骨髓中浆细胞异常增生导致的恶性肿瘤, 是第二大常见的血液系统恶性肿瘤。日益增多的生物治疗方法为多发性骨髓瘤治疗提供新的思路 and 方向, CAR-T 细胞疗法更是为复发/难治性多发性骨髓瘤患者带来治愈新希望。已有多种靶向多发性骨髓瘤特异性靶标分子 CAR-T 细胞在临床试验中显示出较好的疗效, 然而 CAR-T 细胞疗法仍存在疗效持续时间不够长、肿瘤易复发等问题, 这可能与 CAR-T 细胞持续性不足、肿瘤细胞表面抗原表达丢失、抗原逃逸、免疫抑制微环境损害 T 细胞活性等因素相关。已有临床研究通过优化 CAR 设计、调整制备过程以产生富含特定 T 细胞亚群的 CAR-T 细胞、构建健康志愿者来源的通用型 CAR-T 细胞、引入修饰基因以调节免疫抑制微环境或改善 CAR-T 细胞增殖能力等方法来提高 CAR-T 细胞的效应功能并延长其持续作用时间, 通过降低 CAR 结构中抗体免疫原性、引入开关机制等方法来提高 CAR-T 细胞疗法安全性。众多研究为多发性骨髓瘤的 CAR-T 细胞治疗注入新的活力, 也为抗肿瘤免疫治疗提供新的方法与选择。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞; 靶点选择; 免疫微环境; 不良反应

**[中图分类号]** R392.12; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)09-0791-06

## The treatment of multiple myeloma by CAR-T cells: the problems and countermeasures

ZHANG Jing<sup>1</sup>, WANG Jianxun<sup>2</sup> (1. Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi, China; 2. School of Life and Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

**[Abstract]** Multiple myeloma, the second most common hematologic malignancy, is caused by the abnormal growth of plasma cells in bone marrow. The increasing number of biological treatment methods provides new ideas for the treatment of multiple myeloma, and CAR-T cell therapy brings the possibility of a cure for relapse/refractory multiple myeloma patients. CAR-T cells targeting different multiple myeloma specific molecules have shown good results in clinical trials. However, insufficient efficacy duration and disease recurrence are still associated with CAR-T cell therapy, which may be associated with persistent CAR-T cells deficiency, loss of tumor cell surface antigen expression, antigen escape and impaired T cell activity in the immunosuppressive microenvironment. Clinical studies have been conducted to improve the effector function and duration of CAR-T cells by optimizing CAR design, adjusting the preparation process to generate CAR-T cells rich in specific T cell subsets, constructing universal CAR-T cells derived from healthy volunteers and introducing modification genes to regulate the immunosuppressive microenvironment or improve the proliferation capacity of CAR-T cells. And clinical studies have been conducted to improve the safety of CAR-T cell therapy by reducing the immunogenicity of antibodies in CAR structures and introducing switching mechanisms. These studies have injected new vigor into the treatment of multiple myeloma and will provide new methods and options for anti-tumor immunotherapy.

**[Key words]** multiple myeloma; chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell; target selection; immune microenvironment; adverse reaction

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(9): 791-796. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.002]

**[基金项目]** 北京市双一流人事处-高层次学者科研团队科研项目 (No. 1000041510155)

**[作者简介]** 张静(1991—), 女, 博士, 主要从事肿瘤的细胞治疗研究, E-mail: zj1540@163.com

**[通信作者]** 王建勋, E-mail: Jianxun.Wang@bucm.edu.cn

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞病,目前一线治疗方法包括单克隆抗体、免疫调节类药物、激素类药物、蛋白酶体抑制剂联合自体造血干细胞移植治疗等<sup>[1-3]</sup>,但由于遗传异质性和克隆演变等原因,多数患者短期内复发,复发/难治性(relapsed/refractory, RR)MM及高危细胞遗传学患者预后尤其差<sup>[4]</sup>。近年,随着生物治疗领域的飞速发展,RRMM患者有了更多的选择:靶向不同靶点的单克隆抗体、双特异性抗体、免疫检查点抑制剂、抗体药物偶联物、双特异性T细胞增殖剂、嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞等治疗方法。CAR-T细胞在多种肿瘤治疗特别是血液系统肿瘤治疗中显示出良好疗效,是近年来抗肿瘤治疗领域最卓越的成果<sup>[5-6]</sup>,更可能是未来治愈MM的重要手段,然而,其疗效和安全性仍有待提高。本文从CAR-T细胞治疗MM现状、存在问题及解决策略等方面进行系统总结,以期寻找更有效的治疗方法,为MM患者提供更多治疗选择和希望。

## 1 CAR-T细胞治疗RRMM疗效显著

以往对于大多数患者来说MM是不可治愈的,然而新型免疫疗法显著改善了MM患者的治疗效果, CAR-T细胞疗法更是开创了治愈MM的新纪元。目前已开发的CAR-T细胞靶向识别MM的特异性表面分子主要包括B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)、G蛋白偶联受体C类5组成员D(G protein-coupled receptor class C group 5 member D, GPRC5D)、CD19、CD38、信号转导的淋巴细胞激活分子家族7(signalling lymphocytic activation molecule family 7, SLAMF7)、Kappa轻链、CD138和CD56等。

### 1.1 BCMA是迄今最为有效的靶点

BCMA也被称为肿瘤坏死因子受体超家族成员17(tumor necrosis factor receptor super family member 17, TNFRSF17)或CD269,主要在浆细胞和一部分成熟B细胞中表达,而在大部分B细胞以及其他器官中都不表达。MM患者浆细胞表面能够检测到BCMA高表达,因此,BCMA是抗MM免疫治疗较为理想的靶点<sup>[7]</sup>。已有两款靶向BCMA的CAR-T细胞获得FDA批准,用于RRMM的治疗。第一款获批产品idecabtagene vicleucel(bb2121, Ide-Cel),其CAR骨架由小鼠抗人BCMA单链抗体、CD8 $\alpha$  较链结构域及穿膜结构域、CD137(4-1BB)细胞内共刺激信号结构域和CD3 $\zeta$ 胞内信号结构域组成,临床研究(NCT03601078)数据显示,在100名有效性评价患者中,ORR为72%、CR为28%,中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为11个月<sup>[8]</sup>。另一款获

批产品是我国自主研发的西达基奥仑赛(Cilta-Cel, LCAR-B38M),采用羊驼纳米抗体,与其他以鼠源抗体为基础开发的CAR-T细胞相比免疫原性显著减低,同时该抗体为多靶点抗体,能够同时结合BCMA两处不同表位,从而增加CAR-T细胞的靶向性及杀伤活性;临床研究(NCT03548207)数据显示,在约28个月的中位随访期中,97例患者获得了早期、深度、持久的缓解,ORR达97.9%、CR为82.5%<sup>[9]</sup>。两款产品的数据表明,Ide-Cel在耐受性方面更佳,而Cilta-Cel在疗效方面更佳。其他在临床研究中取得较好成效的抗BCMA CAR-T细胞还有bb21217、JCARH125、MCARH171、FCARH143、CT053、CT103A、FHVH33、ALLO-715和P-BCMA-101,这些产品治疗后的ORR达60%~100%<sup>[10]</sup>。

### 1.2 GPRC5D是极有前景的靶点

GPRC5D主要表达在毛囊及特殊免疫组织、器官,在正常组织中表达较低,在MM患者恶性化浆细胞中表达升高,且其为7次穿膜蛋白而不易表达丢失,并与BCMA的表达无关,故是MM治疗中极有前景的靶点,GPRC5D靶点的发现对于BCMA阴性或者突变患者治疗提供了候选方案<sup>[11]</sup>。用于接受或未接受过BCMA CAR-T细胞治疗患者的靶向GPRC5D CAR-T细胞临床试验(NCT02203825、NCT 03018405、NCT04555551)正在进行。靶向CD3及GPRC5D的双特异性CAR-T细胞临床试验(NCT03399799)目前已显示出良好的安全性及有效性;GPRC5D联合BCMA双特异性CAR-T细胞在临床前模型中显示出良好的活性,未来可能会是CAR-T细胞抗MM治疗重要的研究方向<sup>[12]</sup>。

### 1.3 CD38与SLAMF7是很有潜力的靶点

CD38与SLAMF7是MM的治疗靶点,抗CD38单克隆抗体达雷妥尤单抗(daratumumab)、伊沙妥昔单抗(isatuximab)及抗SLAMF7单克隆抗体埃罗妥珠单抗(elotuzumab)已获得FDA批准用于治疗MM,提示这两个靶点在CAR-T细胞治疗中也有较高的价值。临床试验(NCT03464916)已进一步验证了CD38的潜在价值,但接受CAR-T细胞疗法患者都接受过标准抗CD38单克隆抗体治疗而后复发,提示开发多表位抗体治疗或多靶点联合治疗的重要性。靶向BCMA和CD38的双特异性CAR-T细胞(BM38 CAR-T、BCMA-CD38 CAR-T)临床试验显示具有更好的疗效与较长的体内可检测时间、更低的不良反应发生率<sup>[13-14]</sup>。靶向SLAMF7 CAR-T细胞的多个临床试验(NCT03710421, NCT04541368, NCT004499339, NCT04142619)正在进行<sup>[15-16]</sup>,疗效有待进一步观察。

### 1.4 CD19是较好的辅助性靶点

靶向CD19 CAR-T细胞在B细胞来源恶性肿瘤中已被证实具有治疗作用,虽然MM患者骨髓瘤细胞不表达或极低水平表达CD19,但据报道部分患者骨髓瘤细胞

在增殖过程中少数亚群可能出现B细胞表型,CD19表达水平升高。同时,靶向CD19 CAR-T细胞辅助治疗早期复发的RRMM患者(NCT02135406),患者的PFS明显延长<sup>[17]</sup>。此外,靶向CD19联合BCMA CAR-T细胞表现出更好的治疗效果,ORR为92%,77%的患者达到微小残留病灶检测阴性,中位DOR为20.3个月、中位PFS为18.3个月,提示CD19可能是较好的辅助治疗靶点<sup>[18]</sup>。

此外,靶向CD138 CAR-T细胞治疗MM的临床试验(NCT01886976)结果<sup>[19]</sup>显示,在3~7个月的观察时间内,5例患者中有4例疾病稳定、1例疾病进展,但数据较少,尚不足以下结论。靶向Kappa轻链CAR-T细胞(Kappa-CAR-T)总体应答率较低,且由于Kappa轻链为分泌型蛋白,不表达在细胞膜上,因此其作为CAR-T细胞治疗靶点缺乏潜力<sup>[20]</sup>。靶向CD56的CAR-T细胞治疗可能具有神经毒性,限制了其作为CAR-T细胞治疗靶点的开发<sup>[21]</sup>。

## 2 CAR-T细胞治疗RRMM中的存在问题

### 2.1 肿瘤细胞表面抗原丢失

免疫监测依赖于对肿瘤抗原的识别,肿瘤细胞表面抗原丢失或下调是其发生免疫逃逸以及CAR-T细胞治疗失败的关键机制。研究<sup>[22]</sup>发现,抗BCMA CAR-T细胞治疗后,复发患者出现BCMA表达丢失或降低,提示抗原丢失可能是对BCMA CAR-T细胞耐药的潜在机制。

### 2.2 CAR-T细胞效应功能有限和持续时间不足

尽管CAR-T细胞治疗MM反应率高,部分患者持续反应超过1年,但随着时间推移,大多数患者出现反应丧失和肿瘤复发,CAR-T细胞由于长时间的抗原暴露而功能衰竭,抑制性受体表达增多,还可能表现出衰老表型,限制其效应功能及持续时间。

### 2.3 CAR-T细胞制备周期长

使用病毒载体制备CAR-T细胞需要经过病毒载体构建、病毒载体转导T细胞、整合T细胞、T细胞表达、CAR-T细胞扩增等过程,周期长达3~4周,在此期间患者存在肿瘤进展风险。

### 2.4 T细胞质量缺陷

MM患者T细胞分布异常及数量不足、功能损害,与健康对照组相比,MM患者CD4/CD8比值明显降低,CD4<sup>+</sup>T细胞减少与患者的PFS和OS缩短相关,CD8<sup>+</sup>效应T细胞增多与功能衰竭、抑制性受体表达增多和细胞衰老相关<sup>[23]</sup>。对于老年人及体质较弱或合并病症较多的患者,T细胞质量缺陷、数量不足尤其明显,限制了CAR-T细胞的效力和持续时间。

### 2.5 免疫微环境的抑制

复杂多元的肿瘤微环境是抗肿瘤治疗的阻力,MM免疫微环境保护肿瘤干细胞,使免疫监视功能受破坏,

抑制性表面配体表达上调,T细胞活性受损、功能耗竭,使治疗后微小残留病灶无法完全消除而导致肿瘤复发<sup>[24]</sup>。

## 2.6 治疗相关不良反应较多

CAR-T细胞治疗MM常见的不良反应与所有其他各种类型CAR-T细胞疗法不良反应相似,包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、神经毒性、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症/巨噬细胞活化综合征、血细胞减少征和感染等,治疗后最常见的III级或更高级别的不良反应是血液学毒性,多采用内科支持性治疗。虽然在临床研究中,以BCMA为靶点的CAR-T细胞没有表现出过强的靶外毒性,但确实存在CRS、神经毒性、血细胞减少等症状,某些研究中也观察到少数致死不良事件<sup>[25]</sup>。因此,加强安全性控制,尽量降低危及生命的不良反应风险极为重要。

## 3 多途径全方位解决CAR-T细胞治疗中的难题

### 3.1 多表位、多抗原联合靶向治疗以应对抗原丢失或免疫逃逸

LCAR-B38M即为多靶点抗体,能够同时结合BCMA两处不同表位,从而增加CAR-T细胞的靶向性及杀伤活性,在疗效方面显示出明显优势<sup>[26]</sup>。双特异性抗体治疗方案包括双靶点串联CAR、双靶点双独立CAR、序贯CAR-T细胞治疗等。在临床研究(ChiCTR1800018143)<sup>[27]</sup>中,RRMM患者接受靶向BCMA和CD38双靶点的CAR-T(BM38 CAR-T)细胞治疗,其包含两个串联CAR,结果显示,23名患者中,87%获得了临床缓解和微小残留病灶阴性,52%获得严格的完全缓解;9例髓外病灶患者中,56%骨髓外浆细胞瘤完全消除,33%部分消除;且CAR-T细胞持续时间延长,CRS可控,血液毒性可恢复,未观察到神经毒性。在临床研究(NCT04156269)<sup>[28]</sup>中,MM患者接受靶向BCMA和SLAMF7(CS1)的双靶点复合CAR-T细胞治疗,其包含两个完整且独立的CAR,现正在进行早期临床试验。在临床研究(NCT03196414, NCT03455972)<sup>[29-30]</sup>中,RRMM患者接受CD19和BCMA特异性CAR-T细胞分阶段输注,患者的治疗反应良好,没有发生严重的CRS和其他致命不良反应。目前,在多项双特异性靶点临床试验中,CD19与BCMA联合应用得到较多的关注,其有效性的原因可能由于在MM细胞亚群上CD19表达,也有报道可能由于CD19可以在骨髓瘤祖细胞上表达<sup>[31]</sup>。人源化抗BCMA和CD19的CAR-T细胞临床试验(ChiCTR-OIC-17011272)显示ORR达95%<sup>[32]</sup>。靶向BCMA和CD19双靶点的CAR-T细胞临床试验(ChiCTR1900028528、ChiCTR1900028098等)以及抗BCMA CAR-T细胞和抗CD19 CAR-T细胞联合方案(ChiCTR1900027239、ChiCTR1900026219等)或序贯输注(ChiCTR1900024035)临床试验正在国内外广泛进行中。

### 3.2 优化CAR结构以延长作用持续时间

目前治疗MM的CAR-T细胞多采用4-1BB共刺激域代替早期的CD28共刺激域,优先诱导记忆细胞扩增,以减缓T细胞衰竭,使CAR-T细胞反应时间延长,疗效提高,该作用在临床实验(NCT02658929、NCT02658929)中得到验证<sup>[33-34]</sup>。优化间隔区的JCARH125在I期临床试验(NCT03430011)结果<sup>[35]</sup>中显示,44例RRMM患者,给以 $(50\sim 450)\times 10^6$ 个CAR-T细胞治疗后,ORR为82%,27%患者达到CR,目前正在进行II期临床试验。

### 3.3 生产富含特定T细胞亚群的产品

分化程度较低的幼稚T细胞和(或)记忆T细胞含量增加及合适的CD4/CD8比例能够使CAR-T细胞在体内表现出更好的疗效与持久性<sup>[36]</sup>。在bb2121制备过程中,向T细胞中添加磷酸肌醇3激酶抑制剂bb007,制备鼠抗人BCMA CAR-T细胞产品bb21217,临床试验(NCT03274219)发现,CAR-T细胞中记忆T细胞增多,致使CAR-T细胞疗法的反应持续时间延迟,复发率降低<sup>[37]</sup>。另有第二代全人源抗BCMA CAR-T细胞FCARH143,将CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup> CAR-T细胞单独培养,以1:1比例输注给患者,I期临床试验(NCT03338972)结果显示,ORR为100%,CR为36%,疗效明显增强<sup>[38]</sup>。

### 3.4 缩短CAR-T细胞制备周期

中国研发的靶向BCMA-CD19 FasT CAR-T(GC012F)细胞平台将制备周期缩短到24~36 h,使受治患者的ORR高达93.8%<sup>[39]</sup>。此外,非病毒载体相对于病毒载体,具有高效、安全、经济和运载基因量大等特点,且也能缩短CAR-T细胞制备周期,其中piggyBac(PB)转座子系统用于构建靶向BCMA CAR-T细胞(P-BCMA-101)的I期临床试验(NCT03288493)已证明其出色的疗效和安全性,ORR为63%,CR为83%,PFS为9.5个月,CRS为10%,目前正在进行II期临床试验<sup>[40]</sup>。另有睡美人转座子系统用于构建靶向SLAMF7 CAR-T细胞(CARAMBA),刚进入临床试验阶段(EudraCT:2019-001264-30)<sup>[41]</sup>。然而如何控制载体插入突变风险仍待研究。

### 3.5 构建通用型CAR-T细胞

健康供应者来源的同种异体的CAR-T细胞能缩短制备周期、减少骨髓瘤患者T细胞质量缺陷和数量不足的难题,急需产业化制备。通用型BCMA CAR-T细胞产品ALLO-715,采用转录激活因子样效应物核酸酶(transcription activator-like effector nuclease,TALEN)技术特异性敲除移植物抗宿主病相关基因T细胞受体 $\alpha$ 链,其临床试验(NCT04093596)数据显示具有可耐受的安全性,ORR为61.5%,中位缓解时间为8.3个月<sup>[42]</sup>。另有通过CRISPR/Cas9技术敲除T细胞受体 $\alpha$ 恒定区和人类

白细胞抗原I类的BCMA-UCAR-T细胞,以及通过TALENs技术敲除T细胞CS1抗原和T细胞受体的靶向SLAMP7的UCAR-TCS1细胞正在进行临床试验<sup>[43]</sup>。

### 3.6 引入修饰基因以抑制免疫微环境

该方面有明显效果的措施有共表达促进细胞增殖与效应功能增强的细胞因子及趋化因子(例如IL-7、IL-15、IL-12等)、共表达T细胞耗竭及免疫逃逸相关表面分子抗体(例如抗PD-1、PD-L1、CTLA-4等),以及通过基因编辑技术敲除抑制性受体或敲除细胞凋亡过程相关分子(例如阻断活化诱导细胞死亡的BCL2L1,不仅增强以BCMA为靶点的CAR-T细胞活性和增殖能力,还减少其功能衰竭)等<sup>[44]</sup>。上述的一些方法在淋巴瘤和实体瘤方面已开展相关临床研究并取得较好的成效,而在MM相关研究中多处于临床前阶段,仍需进一步进行临床试验验证。此外,是否在患者病程早期常规收集和储存T细胞以备用、是否将CAR-T细胞疗法用于早期治疗或联合治疗,以根除恶性克隆、增强治疗效果、延长反应时间和提高患者耐受性,有待更多的临床试验和评价<sup>[45]</sup>。

### 3.7 加强防治不良反应的控制措施

3.7.1 降低CAR结构中抗体的免疫原性 bb2121与bb21217的抗体基因均为鼠源单克隆抗体,异源CAR引起的宿主免疫应答反应可能与CRS有关,因此,大量全人源抗体CAR-T细胞(如JCARH125、MCAH171、FCARH143、CT053、CT103A等)得以开发。另有CAR-T细胞产品采用羊驼纳米抗体或人源化的羊驼抗体,如LCAR-B38M CAR-T细胞、BCMA CAR-T细胞(NCT03661554),结构简单、免疫原性低,试验结果显示出更好的疗效与安全性<sup>[46]</sup>。

3.7.2 引入包括基因修饰、抗体介导、药物开关等“开关机制”和“自杀机制” MCAH171与FCARH143引入自杀基因修饰的“开关机制”,采用截短的表皮生长因子受体(truncated epidermal growth factor receptor, tEGFR)作为安全开关,表达有tEGFR的CAR-T细胞可与靶向EGFR单克隆抗体西妥昔单抗(cetuximab)识别并结合,促进CAR-T细胞在体内在适当时候被清除;靶向的BCMA CAR-T细胞ALLO-715引入基于CD20抗体介导的安全开关,在CAR-T细胞完成杀伤肿瘤任务后,可使用利妥昔单抗及时使其耗竭;另有“药物开关”酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼,可抑制体内外CAR-T细胞的溶细胞活性、细胞因子产生和增殖能力,而在停药后其抑制作用迅速完全逆转<sup>[47-48]</sup>。此外,基于mRNA的瞬时CAR-T细胞抗心脏成纤维细胞的临床前研究成果提示,瞬时CAR-T细胞表达技术亦有应用前景,有待进一步研究<sup>[49]</sup>。

## 4 结语

CAR-T细胞在MM治疗中具有重要价值,一系列特

异性MM抗原的不断发现为CAR-T细胞治疗奠定坚实基础。多种CAR-T细胞产品正在积极地进行临床开发,其中靶向BCMA的CAR-T细胞产品已被批准用于RRMM的临床治疗。但目前CAR-T细胞疗法在远期疗效和安全性方面仍存在不足,多特异性CAR-T细胞及通用型CAR-T细胞是近期研发的主要方向。临床上CAR-T细胞的治疗方案、靶点、时间和剂量等选择则需更多、更长期的基础研究及临床试验研究来评价与优化,以期MM患者提供更多合理有效的治疗选择和治愈希望。

### [参考文献]

- [1] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, *et al.* Diagnosis and management of multiple myeloma: a review[J]. *JAMA*, 2022, 327(5): 464-477. DOI:10.1001/jama.2022.0003.
- [2] HU Y, CHEN W M, WANG J B. Progress in the identification of gene mutations involved in multiple myeloma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 4075-4080[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6538831/>. DOI:10.2147/OTT.S205922.
- [3] KRIEGSMANN K, KRIEGSMANN M, CREMER M, *et al.* Cell-based immunotherapy approaches for multiple myeloma[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1): 38-44. DOI:10.1038/s41416-018-0346-9.
- [4] COHEN A D, RAJE N, FOWLER J A, *et al.* How to train your T cells: overcoming immune dysfunction in multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7): 1541-1554. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-2111.
- [5] MACKAY M, AFSHINNEKOO E, RUB J, *et al.* The therapeutic landscape for cells engineered with chimeric antigen receptors[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(2): 233-244. DOI:10.1038/s41587-019-0329-2.
- [6] KIM D W, CHO J Y. Recent advances in allogeneic CAR-T cells [J/OL]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): E263[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072190/>. DOI: 10.3390/biom10020263.
- [7] KLEBER M, NTANANIS-STATHOPOULOS I, TERPOS E. BCMA in multiple myeloma-A promising key to therapy[J/OL]. *J Clin Med*, 2021, 10(18): 4088[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8472544/>. DOI:10.3390/jcm10184088.
- [8] SHARMA P, KANAPURU B, GEORGE B, *et al.* FDA approval summary: idecabtagene vicleucel for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(9): 1759-1764. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3803.
- [9] MARTIN T, USMANI S Z, BERDEJA J G, *et al.* ciltacabtagene autoleucel, an anti-b-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, JCO2200842[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658469/>. DOI:10.1200/JCO.22.00842.
- [10] CHOI T, KANG Y B. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for multiple myeloma[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232: 108007[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34582835/>. DOI:10.1016/j.pharmthera.2021.108007.
- [11] PILLARISSETTI K, EDAVETAL S, MENDONÇA M, *et al.* A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 135(15): 1232-1243. DOI:10.1182/blood.2019003342.
- [12] SMITH E L, HARRINGTON K, STAEHR M, *et al.* GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(485): eaau7746[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508042/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aau7746.
- [13] MEI H, LI C G, JIANG H W, *et al.* A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 161[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627333/>. DOI: 10.1186/s13045-021-01170-7.
- [14] TANG Y Y, YIN H S, ZHAO X Y, *et al.* High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 2 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980210/>. DOI: 10.1186/s13046-021-02214-z.
- [15] GOGISHVILI T, DANHOF S, PROMMERSBERGER S, *et al.* SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7<sup>+</sup> normal lymphocytes[J]. *Blood*, 2017, 130(26): 2838-2847. DOI:10.1182/blood-2017-04-778423.
- [16] NICOLINI F, BRAVACCINI S, MAZZA M, *et al.* CAR T cells targeting options in the fight against multiple myeloma[J]. *Panminerva Med*, 2021, 63(1): 37-45. DOI:10.23736/S0031-0808.20.04146-4.
- [17] GARFALL A L, MAUS M V, HWANG W T, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(11): 1040-1047. DOI:10.1056/NEJMoa1504542.
- [18] WANG Y, CAO J, GU W Y, *et al.* Long-term follow-up of combination of B-cell maturation antigen and CD19 chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(20): 2246-2256. DOI:10.1200/JCO.21.01676.
- [19] GUO B, CHEN M X, HAN Q W, *et al.* CD138-directed adoptive immunotherapy of chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells for multiple myeloma[J]. *J Cell Immunother*, 2016, 2(1): 28-35. DOI:10.1016/j.jocit.2014.11.001.
- [20] LIN Q D, ZHAO J J, SONG Y P, *et al.* Recent updates on CAR T clinical trials for multiple myeloma[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 154[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829852/>. DOI:10.1186/s12943-019-1092-1.
- [21] MAROFI F, TAHMASEBI S, RAHMAN H S, *et al.* Any closer to successful therapy of multiple myeloma? CAR-T cell is a good reason for optimism[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 217 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33781320/>. DOI: 10.1186/s13287-021-02283-z.
- [22] DA VIÀ M C, DIETRICH O, TRUGER M, *et al.* Homozygous BCMA gene deletion in response to anti-BCMA CAR T cells in a patient with multiple myeloma[J]. *Nat Med*, 2021, 27(4): 616-619. DOI:10.1038/s41591-021-01245-5.
- [23] SWAMYDAS M, MURPHY E V, IGNATZ-HOOVER J J, *et al.* Deciphering mechanisms of immune escape to inform immunotherapeutic strategies in multiple myeloma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 17[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8848665/>. DOI:10.1186/s13045-022-01234-2.
- [24] LAGRECA I, RIVA G, NASILLO V, *et al.* The role of T cell immunity in monoclonal gammopathy and multiple myeloma: from

- immunopathogenesis to novel therapeutic approaches[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5242[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9104275/>. DOI:10.3390/ijms23095242.
- [25] STRASSL I, SCHREDER M, STEINER N, *et al.* The agony of choice—where to place the wave of BCMA-targeted therapies in the multiple myeloma treatment puzzle in 2022 and beyond[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4701[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8471156/>. DOI:10.3390/cancers13184701.
- [26] ZHAO W H, LIU J, WANG B Y, *et al.* A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 141[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572922/>. DOI: 10.1186/s13045-018-0681-6.
- [27] MEI H, LI C, JIANG H, *et al.* A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):161[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3462733/>. DOI:10.1186/s13045-021-01170-7.
- [28] CHEN K H, WADA M, PINZ K G, *et al.* A compound chimeric antigen receptor strategy for targeting multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 402-412. DOI:10.1038/leu.2017.302.
- [29] VAN DER SCHANS J J, VAN DE DONK N W C J, MUTIS T. Dual targeting to overcome current challenges in multiple myeloma CAR T-cell treatment[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1362[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7419675/>. DOI:10.3389/fonc.2020.01362.
- [30] ROYBAL K T, RUPP L J, MORSUT L, *et al.* Precision tumor recognition by T cells with combinatorial antigen-sensing circuits [J]. *Cell*, 2016, 164(4): 770-779. DOI:10.1016/j.cell.2016.01.011.
- [31] CRONK R J, ZURKO J, SHAH N N. Bispecific chimeric antigen receptor t cell therapy for b cell malignancies and multiple myeloma [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2523[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899464/>. DOI: 10.3390/cancers12092523.
- [32] YAN Z L, CAO J, CHENG H, *et al.* A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10): e521-e529. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30115-2.
- [33] SHAH U A, MAILANKODY S. CAR T and CAR NK cells in multiple myeloma: expanding the targets[J/OL]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2020, 33(1): 101141[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139020/>. DOI:10.1016/j.beha.2020.101141.
- [34] RAJE N, BERDEJA J, LIN Y, *et al.* Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1726-1737. DOI:10.1056/nejmoa1817226.
- [35] MIKKILINENI L, KOCHENDERFER J N. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 71-84. DOI:10.1038/s41571-020-0427-6.
- [36] COHEN A D, GARFALL A L, STADTMAUER E A, *et al.* B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2210-2221. DOI: 10.1172/JCI126397.
- [37] SIDANA S, SHAH N. CAR T-cell therapy: is it prime time in myeloma? [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(21): 3473-3480. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000370.
- [38] SHAH N, CHARI A, SCOTT E, *et al.* B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4): 985-1005. DOI: 10.1038/s41375-020-0734-z.
- [39] MANIER S, INGEGNERE T, ESCURE G, *et al.* Current state and next-generation CAR-T cells in multiple myeloma[J/OL]. *Blood Rev*, 2022, 54: 100929[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35131139/>. DOI:10.1016/j.blre.2022.100929.
- [40] ZHAO S, JIANG E Z, CHEN S S, *et al.* PiggyBac transposon vectors: the tools of the human gene encoding[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(1): 120-125. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.05.
- [41] PROMMERSBERGER S, REISER M, BECKMANN J, *et al.* CARAMBA: a first-in-human clinical trial with SLAMF7 CAR-T cells prepared by virus-free Sleeping Beauty gene transfer to treat multiple myeloma[J]. *Gene Ther*, 2021, 28(9): 560-571. DOI:10.1038/s41434-021-00254-w.
- [42] SIMMONS G L, CASTANEDA PUGLIANINI O. T-cell-based cellular immunotherapy of multiple myeloma: current developments[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(17): 4249[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36077787/>. DOI:10.3390/cancers14174249.
- [43] LI C G, MEI H, HU Y. Applications and explorations of CRISPR/Cas9 in CAR T-cell therapy[J]. *Brief Funct Genomics*, 2020, 19(3): 175-182. DOI:10.1093/bfpg/elz042.
- [44] FANG J M, DING N, GUO X L, *et al.* αPD-1-mesoCAR-T cells partially inhibit the growth of advanced/refractory ovarian cancer in a patient along with daily apatinib[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001162[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7887368/>. DOI:10.1136/jitc-2020-001162.
- [45] ZHAO G X, WEI R H, FENG L, *et al.* Lenalidomide enhances the efficacy of anti-BCMA CAR-T treatment in relapsed/refractory multiple myeloma: a case report and review of the literature[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(1): 39-44. DOI: 10.1007/s00262-021-02959-8.
- [46] BAO C, GAO Q, LI L L, *et al.* The application of nanobody in CAR-T therapy[J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 238[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567640/>. DOI: 10.3390/biom11020238.
- [47] BAUMEISTER S H C, MOHAN G S, ELHADDAD A, *et al.* Cytokine release syndrome and associated acute toxicities in pediatric patients undergoing immune effector cell therapy or hematopoietic cell transplantation[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12(2): 841117[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35402259/>. DOI:10.3389/fonc.2022.841117.
- [48] MESTERMANN K, GIAVRIDIS T, WEBER J, *et al.* The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(499): eaau5907[2022-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523030/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aau5907.
- [49] RURIK J G, TOMBÁČZ I, YADEGARI A, *et al.* CAR T cells produced *in vivo* to treat cardiac injury[J]. *Science*, 2022, 375(6576): 91-96. DOI:10.1126/science.abm0594.

[收稿日期] 2022-05-21

[修回日期] 2022-07-12

[本文编辑] 向正华,沈志超