

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.09.002

· 专家论坛(专题) ·

## CAR-T 细胞治疗实体肿瘤的新策略

武少贤<sup>1</sup>, 夏建川<sup>2</sup>, 蒋敬庭<sup>1</sup> (1. 苏州大学附属第三医院肿瘤生物诊疗中心暨细胞治疗研究院, 江苏常州 213003; 2. 中山大学 肿瘤医院 生物治疗中心, 广东 广州 510000)

**[摘要]** 嵌合型抗原受体修饰 T(chimeric antigen receptor modified T, CAR-T) 细胞治疗作为一种新的过继性免疫疗法在血液肿瘤中已取得了较好的疗效。在实体肿瘤中, 肿瘤微环境中存在大量免疫抑制细胞、免疫抑制分子以及胞外基质, 对迁移的 CAR-T 细胞的细胞毒性效应产生抑制作用, 在实体肿瘤内严重抑制 CAR-T 细胞的抗肿瘤效力。同时, 大多数实体肿瘤存在肿瘤异质性且缺乏相对特异性肿瘤抗原, CAR-T 细胞在实体肿瘤部位的归巢能力差并伴随着脱靶效应, 使其在实体瘤中的疗效欠佳。与血液肿瘤相比, 实体瘤具有复杂的生物学特性, 需要针对性的策略才能保证 CAR-T 细胞抗肿瘤长期有效。本文就 CAR-T 细胞的发展、在实体瘤治疗中的困惑及治疗策略的研究进展作一阐述。

**[关键词]** 嵌合型抗原受体 T 细胞; 实体肿瘤; 免疫抑制微环境

**[中图分类号]** R730.51; R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)09-0854-05

## New strategies for CAR-T cell in the treatment of solid tumors

WU Shaoxian, XIA Jianchuan, JIANG Jingting (1. Department of Tumor Biological Treatment & Institute of Cell Therapy, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China; 2. Biotherapy Center, Cancer Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China)

**[Abstract]** Chimeric antigen receptor modified T (CAR-T) cell, a novel adoptive immunotherapy strategy, has been used successfully against hematological tumors. However, in solid tumors, due to multiple immunosuppressive cells, immunosuppressive molecules, and extracellular matrix play a suppressive role in the cytotoxic effects of migrating CAR-T cells and severely inhibit the antitumor efficacy of CAR-T cells in the tumor microenvironment of solid tumors. Simultaneously, tumor heterogeneity, lacking proper tumor antigens, poor homing ability at solid tumor sites, along with off-target effect, resulting in poor therapeutic effect of CAR-T cells in solid tumors. Compared with hematological tumors, solid tumors have complex biological characteristics, and thus targeted strategies are demanded to ensure long-term efficacy of CAR-T cells against tumors. This review makes a summary of the development of CAR-T cells, the confusion in solid tumors and the progress of treatment strategies.

**[Key words]** chimeric antigen receptor modified T (CAR-T) cell; solid tumor; immunosuppressive microenvironment

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(9): 854-858. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.09.002]



**蒋敬庭** 医学博士、教授, 临床肿瘤学博士生导师、免疫学博士生导师。享受国务院政府特殊津贴, 江苏省有突出贡献中青年专家, 江苏省优秀科技工作者, 江苏省第一批卫生领军人才, 江苏省免疫学会肿瘤免疫专业委员会主任委员。现任苏州大学细胞治疗研究院院长, 苏州大学附属第三医院(常州市第一

人民医院)肿瘤生物诊疗中心主任, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心主任。主要研究方向为肿瘤免疫学与临床免疫治疗。曾获得江苏省医学科技奖 1 项, 江苏省科技进步奖 3 项、江苏省卫生医学新技术引进奖 13 项。以第一或通信作者身份发表 SCI 论文 115 篇, 国家发明专利 12 项。

**[基金项目]** 国家重点研发资助项目(No. 2018YFC1313400); 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(No. 31729001); 国家自然科学基金资助项目(No. 31570877, 31570908); 江苏省重点研发计划专项资金项目(No. BE2018645)。Project supported by the National Key R & D Program (No. 2018YFC1313400), the National Science and Technology Supporting Program (No. 2015BAI12B12), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No. 31729001), the National Natural Science Foundation of China (No. 31570877, No. 31570908), the Key R&D Project of Science and Technology Department of Jiangsu Province (BE2018645)

**[作者简介]** 武少贤(1995-), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: wushaoxian602@163.com

**[通信作者]** 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author), E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn; 夏建川(XIA Jianchuan, co-corresponding author), E-mail: xiajch@sysucc.org.cn



夏建川, 医学博士、哈佛大学 Dana-Farber 肿瘤研究所博士后, 教授, 博士生导师。享受国务院政府特殊津贴。中国细胞治疗质量控制和研究专业委员会主任委员, 广东省免疫与生物治疗专业委员会主任委员。现任中山大学肿瘤医院生物治疗中心主任、体细胞治疗与保健研究中心主任, 国家华南肿瘤学重点实验室免疫与遗传研究课题组组长。

主要研究方向为肿瘤病因学和免疫治疗的基础与临床应用研究。主持包括国家重大研发项目、国家重大卫生公益课题、国家自然科学基金和省部级重大研究项目 24 项。以第一或通信作者身份发表 SCI 论文 78 篇, 国家发明专利 6 项。

嵌合型抗原受体修饰 T(chimeric antigen receptor modified T, CAR-T) 细胞是通过从患者血液中获得 T 细胞并对其进行工程化修饰以表达 CAR, 将 T 细胞重编程为靶向肿瘤细胞。CAR 包括特异性识别肿瘤相关抗原的胞外区、铰链区、跨膜结构域以及胞内段。CAR-T 细胞免疫疗法在临床应用中已取得了一定进展<sup>[1]</sup>, 特别是在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤中均取得了较好的疗效<sup>[2]</sup>。CAR-T 细胞在实体瘤部位的归巢能力差, 且肿瘤微环境有多种免疫抑制细胞, 对迁移的 CAR-T 细胞的细胞毒效应产生抑制作用, 同时实体瘤中的肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA) 靶标在表达和分布上存在异质性<sup>[3]</sup>。CAR-T 细胞疗法在实体瘤治疗中的作用机制尚未明确, 探讨相关影响因素将有助于提高其在实体瘤中的疗效<sup>[4]</sup>。

## 1 CAR-T 细胞的结构与功能

CAR 由胞外抗原识别结构域和胞内信号转导结构域组成。抗原识别结构域最常见的是单链抗体(scFv), 其源自抗体的重链和轻链的可变区, 通过铰链以及跨膜结构域锚定在细胞上, 并与 TAA 结合而不涉及主要组织相容性复合体(MHC)。跨膜间隔物也称为铰链结构域, 由 CD8 和 IgG4 分子组成, 是胞内外结构域之间的连接环节。胞内信号转导结构域由激活 T 细胞所必须的 CD3 $\zeta$  分子组成, 基于此, CAR 受体共分为 4 代。CD3 $\zeta$  在第一代中仅是胞内结构域, 随着 CAR-T 技术的发展, 在胞内信号区添加共刺激分子如 CD28、4-1BB 或 OX-40 等, 可增强 T 细胞活化增殖能力及抗肿瘤作用的持久性<sup>[5]</sup>。

第一代 CAR-T 胞内信号结构域只包含一个 CD3 $\zeta$  分子, 能够特异性激活 T 细胞的杀伤毒性, 但在体内增殖存活受限。第二代和第三代 CAR 除了 CD3 $\zeta$  外

还分别包含一种或两种共刺激分子如 CD28、4-1BB 和 OX40, 进一步提高了 CAR-T 细胞的增殖能力和杀伤毒性。第二代和第三代 CAR-T 细胞都表现出较强的抗肿瘤效果。第四代 CAR 是在第二代或第三代的基础上增加了可以编码 CAR 的载体, 可加载一些细胞因子增强活化 CAR 的信号通路, 激活和募集先天免疫细胞清除肿瘤细胞, 并可整合自杀基因、表达免疫因子等作用实现精准调控<sup>[6]</sup>。

CAR-T 细胞疗法已在表达 CD19 血液系统恶性肿瘤中显示出良好前景, 美国 FDA 批准了两款用于治疗急性淋巴细胞白血病和复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的 CAR-T 药物<sup>[2]</sup>, 推动了 CAR-T 细胞治疗领域的发展。尽管 CAR-T 细胞在血液系统恶性肿瘤的治疗方面取得了显著疗效, 但是在实体瘤中的疗效尚未明确。

## 2 CAR-T 细胞在实体瘤治疗中的困惑及应对策略

### 2.1 CAR-T 细胞在治疗实体瘤中的困惑

CAR-T 细胞治疗可引起肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS) 和细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS) 等全身系统性损伤, 有效监测和及时处理是治疗毒副作用的关键<sup>[7]</sup>。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME) 中存在大量免疫抑制细胞、免疫抑制分子以及胞外基质。TME 的免疫抑制性主要由免疫抑制细胞介导, 如调节性 T 细胞(Tregs)、髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs) 和 M2 型巨噬细胞等。这些细胞及其分泌的细胞因子, 如转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和白细胞介素(IL)-10 等, 在实体瘤中严重抑制 CAR-T 细胞的抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>。CAR-T 细胞脱靶效应限制了 CAR-T 细胞在实体瘤中发挥作用, 且大多数实体瘤缺乏特异的肿瘤抗原且存在肿瘤异质性。CAR-T 细胞特异性杀伤表达相应抗原的靶细胞, 因此获得理想靶抗原是 CAR-T 细胞在实体瘤中发挥杀伤作用的前提, 理想的靶抗原应仅在肿瘤组织中表达, 而在正常组织中不表达或者低表达。由于实体瘤存在抗原异质性, 进行 CAR-T 细胞治疗时, 肿瘤细胞会降低或者改变表面抗原的表达, 使 CAR-T 细胞疗法受到限制并伴随脱靶效应<sup>[9]</sup>。

### 2.2 CAR-T 细胞治疗新策略

WONG 等<sup>[10]</sup> 构建了一种名为 SUPRA CAR 的修饰 T 细胞, 与传统 CAR-T 细胞不同, 将 CAR 分为两部分: ZipCAR 和 ZipFv, 即 T 细胞上表达的“通用”受体和相对独立的“肿瘤”受体, 通过亮氨酸拉链连接不同肿瘤类型的肿瘤抗原受体。同时也可加入竞争性的 ZipFv 调节 CAR-T 细胞活性, 避免或减轻“细胞因子风暴”。CAO 等<sup>[11]</sup> 开发了基于抗体可切换的 CAR-T 细胞,

其受限于抗体的开关剂量的控制。HEGDE等<sup>[12]</sup>创建了一个可以结合HER2-scFv和IL13R $\alpha$ 2-IL-13突变蛋白的CAR,形成串联CAR(TanCAR)外结构域和CD28 $\zeta$ 内结构域。该种TanCAR-T细胞在小鼠胶质母细胞瘤模型中实现了降低抗原逃逸,增强抗肿瘤功效。针对实体瘤中高度特异性靶点较少的情况,WILKIE等<sup>[13]</sup>设计了一种靶向组合抗原(主要是双抗原)的CAR-T细胞,即在乳腺癌中双重靶向ErbB2和MUC1,该种修饰T细胞可降低对正常组织的杀伤。此外,WING等<sup>[14]</sup>用溶瘤病毒改善CAR-T细胞在实体肿瘤中的疗效,并通过小鼠体内实验证实了细胞因子分泌增加,细胞毒性增强。

### 3 CAR-T细胞在实体肿瘤治疗中的转化应用

肺癌、乳腺癌、恶性胶质瘤及胃癌等实体瘤治疗的手段主要以手术和放化疗为主,总体疗效欠佳<sup>[15-16]</sup>,因此迫切需要寻找更为合理的治疗方案,CAR技术为实体瘤的治疗提供了新手段。

#### 3.1 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)

LI等<sup>[17]</sup>优化了非病毒piggyBac转座子系统,经修饰的CAR-T细胞在NSCLC小鼠异种移植模型中表现出扩增能力和抗癌效果。有研究<sup>[18-19]</sup>表明,穿膜糖蛋白(MUC1)和前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen,PSCA)均在NSCLC中过表达。因此,WEI等<sup>[15]</sup>通过构建NSCLC患者来源的异种移植(PDX)小鼠模型,证实靶向PSCA的CAR-T细胞可有效抑制PDX小鼠中肿瘤的生长,且当其与靶向MUC1的CAR-T细胞联合治疗时可协同消除PSCA<sup>+</sup>和MUC1<sup>+</sup>肺癌细胞。表皮生长因子受体(EGFR)过表达可导致基因扩增和突变,影响细胞增殖、存活、转移并且诱导新的肿瘤血管生成。在NSCLC的抗EGFR CAR-T细胞的I期临床试验中,11例患者中只有2例获得了部分缓解(PR),但是靶向EGFR的CAR-T细胞存活能力持续性较好<sup>[20]</sup>。

#### 3.2 乳腺癌

使用CAR技术进行乳腺癌治疗如靶向ERBB2的CAR-T细胞<sup>[21]</sup>。ERBB2 CAR-T细胞能够有效杀伤ERBB2过表达的人乳腺癌细胞系SKBR3,引起肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、促炎性因子干扰素- $\gamma$ 的释放。在临床前研究中发现细胞表面分子c-Met经常在乳腺癌中表达。TCHOU等<sup>[16]</sup>使用了针对c-Met特异性CAR,并证明CAR-T细胞在具有肿瘤异种植物的免疫功能不全的小鼠中具有有效的抗肿瘤活性。在其I期临床试验中,6例患者有2例处于疾病进展(PD),1例疾病稳定(SD)。此外,在最新的一项研究<sup>[22]</sup>中,基于HRG1 $\beta$ 的CAR-T细胞有效抑制由HER家族受体驱动

的乳腺癌,并可能提供一种新的策略来克服对HER3靶向治疗的癌症抗性。

#### 3.3 恶性胶质瘤

MIAO等<sup>[23]</sup>用恶性胶质瘤患者中衍生的肿瘤细胞D-270MG构建小鼠模型,证明针对EGFRvIII的第三代CAR-T细胞可抑制肿瘤生长,延长小鼠生存期。此外,PITUCH等<sup>[24]</sup>构建的IL-13Ra2-CAR-T细胞显著提高了表达IL-13Ra2的GL261和SMA560神经胶质瘤小鼠的存活率。在临床上,O'ROURKE等<sup>[25]</sup>报道了10例复发性恶性胶质瘤患者,通过新一代测序确定为EGFRvIII阳性,在接受单剂量外周输注第二代EGFRvIII CAR-T细胞治疗后,有5例患者EGFRvIII表达水平降低,1例输注后没有进行任何干预的患者获得了持久应答。此外,原癌基因人类表皮生长因子受体和酪氨酸激酶家族成员EphA2也在恶性胶质瘤细胞上高表达,已有研究将其作为CAR-T细胞的靶点治疗恶性胶质瘤<sup>[26-27]</sup>。

#### 3.4 前列腺癌

前列腺特异性膜抗原(PSMA)在正常前列腺上皮细胞中选择性表达,在前列腺癌中表达水平升高。MA等<sup>[28]</sup>开发了第二代抗PSMA的CAR-T细胞,通过建立前列腺癌异种移植裸鼠模型,证实第二代PSMA CAR-T细胞能够有效抑制小鼠体内肿瘤生长。此外,前列腺干细胞抗原(PSCA)也在前列腺上皮细胞表面以及原发性和转移性前列腺癌细胞中表达。HILL-ERDAL等<sup>[29]</sup>针对PSCA开发了第三代CAR,包括CD28、OX-40和CD3 $\zeta$ 信号域。体外细胞毒性实验表明将靶向PSCA的CAR-T细胞与表达PSCA的靶细胞共培养时,可有效杀伤靶细胞,表达IFN- $\gamma$ 和IL-2且可以特异性增殖。在临床上,抗PSMA CAR-T细胞治疗前列腺癌的I期试验中,有5例患者接受了治疗,2位患者获得临床部分缓解<sup>[30]</sup>。

#### 3.5 胃癌

HAN等<sup>[31]</sup>将基于人源化chA21 scFv的CAR-T细胞应用于HER2过表达胃癌治疗。建立皮下异种移植和腹膜转移模型,HER2 CAR-T细胞能够显著抑制HER2过表达肿瘤的生长。同样,叶酸受体1(FOLR1)在胃癌细胞表面过表达,在正常组织中低表达。KIM等<sup>[32]</sup>构建一种靶向FOLR1的CAR,其由FOLR1抗体的scFv和由CD28及CD3 $\zeta$ 组成的信号传导结构域组成。体外毒性实验证实FOLR1 CAR-T细胞以MHC非依赖性方式识别FOLR1阳性的胃癌细胞,并诱导各种细胞因子的分泌,从而导致细胞死亡。

#### 3.6 其他实体肿瘤

CAR-T细胞除了在上述实体瘤中发挥有效的抗肿瘤作用外,在其他肿瘤中也有很好的效果。在神

经母细胞瘤中, LOUIS等<sup>[33]</sup>报告了19例经过靶向神经节苷脂2(ganglioside, GD2)的CAR-T细胞治疗的临床结果: 3例CR, 5例DR, 1例PR, 1例PD。同时指出CAR-T细胞在患者体内低水平的持久性存在可能与患者更长的存活时间有关。BEATTY等<sup>[34]</sup>设计靶向间皮素(mesothelin, MSLN)的CAR-T细胞治疗6例难治性转移性胰腺癌患者; 临床结果显示, 2例SD, 3例监测个体肿瘤病变的代谢活性体积(metabolic active volume, MAV)稳定。在转移性肾细胞瘤中, LAMERS等<sup>[35]</sup>构建基于识别羧酸酐酶-IX(CAIX)的

CAR-T细胞, 在治疗12例表达CAIX的转移性肾细胞癌患者的过程中产生了特异性抗肿瘤免疫应答。FENG等<sup>[36]</sup>报告了1例患有晚期不可切除/转移性胆管癌的患者从最初的EGFR CAR-T细胞治疗中获得了8.5个月的PR, 并在随后的CD133 CAR-T细胞治疗获得另外4.5个月PR。在肝癌的临床前研究<sup>[37]</sup>中, 第三代靶向GPC3的CAR-T细胞在小鼠模型中可以根除GPC3高表达的肝癌异种移植物, 并有效抑制GPC3低表达的肝癌异种移植物的生长。

表1 CAR-T细胞疗法在实体肿瘤中的临床前和临床研究

肿瘤类型	靶点	共刺激域	临床分期	临床反应	参考文献
非小细胞肺癌	PSCA-MUC1	CD28-CD3 $\alpha$			[15]
	EGFR	4-1BB-CD3 $\alpha$	I	2PR	[20]
乳腺癌	ERBB2	CD28-CD3 $\alpha$			[21]
	cMet	4-1BB-CD3 $\alpha$	I	2PD, 1SD	[16]
恶性胶质瘤	IL-13R $\alpha$ 2	CD28-4-1BB-CD3 $\alpha$			[24]
前列腺癌	PSCA	CD28-OX-40-CD3 $\alpha$			[29]
	PSMA	CD3 $\alpha$	I	2PR	[30]
胃癌	HER2	4-1BB-CD3 $\alpha$			[31]
	FOLR1	CD28-CD3 $\alpha$			[32]
成神经细胞瘤	GD2	CD3 $\alpha$	I	3CR, 5PD, 1PR, 1SD	[33]
胰腺癌	MSLN	4-1BB-CD3 $\alpha$	I	2SD	[34]
肾细胞癌	CAIX	CD3 $\alpha$	I/II		[35]
胆管癌	EGFR-CD133	4-1BB-CD3 $\alpha$	I	1PR	[36]
肝癌	GCP3	CD28-4-1BB-CD3			[37]

## 4 展望

CAR-T细胞疗法在血液肿瘤中已取得了较好的临床疗效。由于恶性实体肿瘤的异质性, 缺乏相对特异性肿瘤抗原作为治疗靶点, 恶性实体肿瘤CAR-T细胞治疗在临床应用实践中仍然存在诸多难点。寻找特异性更强的靶抗原、优化CAR的结构和提高对抗免疫抑制微环境的能力是目前亟待解决的科学问题, 随着更多科学研究的成功, CAR-T细胞疗法将会更加安全有效地应用于实体肿瘤的临床治疗。

### [参考文献]

- [1] 杜鹏, 任秀武, 蒋敬庭. CAR-T细胞在肿瘤免疫治疗中的临床转化现状[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(6): 840-845. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.018.
- [2] SCHUSTER S J, SVOBODA J, CHONG E A, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas[J]. *New Engl J Med*, 2017, 377(26): 2545-2554. DOI:10.1056/NEJMoa1708566.
- [3] JINDAL V, ARORA E, GUPTA S. Challenges and prospects of chimeric antigen receptor T cell therapy in solid tumors[J]. *Med Oncol*, 2018, 35(6): 87-93. DOI:10.1007/s12032-018-1149-9.
- [4] CHEN N, LI X, CHINTALA N K, et al. Driving CARs on the uneven road of antigen heterogeneity in solid tumors[J]. *Current Opinion Immunol*, 2018, 51(2): 103-110. DOI:10.1016/j.coi.2018.03.002.
- [5] ZHAO Z, CONDOMINES M, VAN DER STEGENS J C, et al. Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR-T cells[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 415-428. DOI:10.1016/j.ccell.2015.09.004.
- [6] DOTI G, GOTTSCHALK S, SAVOLDO B, et al. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells [J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1): 107-126. DOI: 10.1111/imr.12131.
- [7] 吴晨, 蒋敬庭. CAR-T细胞免疫治疗肿瘤的毒副反应及临床对策[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(6): 745-750. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.002.
- [8] ZHANG E, GU J, XU H. Prospects for chimeric antigen receptor-modified T cell therapy for solid tumors[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 7-14. DOI:10.1186/s12943-018-0759-3.
- [9] HARDAWAY J C, PRINCE E, AREPALLY A, et al. Regional infusion of chimeric antigen receptor T cells to overcome barriers for solid tumor immunotherapy[J]. *J Vascular Int Radiol*, 2018, 29(7): 1017-1021. DOI:10.1016/j.jvir.2018.03.001.
- [10] CHO J H, COLLINS J J, WONG W W. Universal chimeric antigen receptors for multiplexed and logical control of T cell responses[J].

- Cell, 2018, 173(6): 1426-1438. DOI:10.1016/j.cell.2018.03.038.
- [11] CAO Y, RODGERS D T, DU J, et al. Design of switchable chimeric antigen receptor T cells targeting breast cancer[J]. *Angewandte Chemie*, 2016, 55(26): 7520-7524. DOI:10.1002/anie.201601902.
- [12] HEGDE M, MUKHERJEE M, GRADA Z, et al. Tandem CAR-T cells targeting HER2 and IL13Ralpha2 mitigate tumor antigen escape[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8):3036-3052. DOI:10.1172/JCI83416.
- [13] WILKIE S, VAN SCHALKWYK M C, HOBBS S, et al. Dual targeting of ErbB2 and MUC1 in breast cancer using chimeric antigen receptors engineered to provide complementary signaling[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(5):1059-1070. DOI:10.1007/s10875-012-9689-9.
- [14] WING A, FAJARDO C A, POSEY A D, et al. Improving CAR-T cell therapy of solid tumors with oncolytic virus-driven production of a bispecific T-cell engager[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(5):605-616. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0314.
- [15] WEI X, LAI Y, LI J, et al. PSCA and MUC1 in non-small-cell lung cancer as targets of chimeric antigen receptor T cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(3): e1284722[2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384358/>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1284722.
- [16] TCHOU J, ZHAO Y, LEVINE B L, et al. Safety and efficacy of intratumoral injections of chimeric antigen receptor (CAR) T cells in metastatic breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(12): 1152-1161. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0189.
- [17] LI H, HUANG Y, JIANG D Q, et al. Antitumor activity of EGFR-specific CAR-T cells against non-small-cell lung cancer cells in vitro and in mice[J]. *Cell Death & Dis*, 2018, 9(2): 177-182. DOI:10.1038/s41419-017-0238-6.
- [18] SITU D, WANG J, MA Y, et al. Expression and prognostic relevance of MUC1 in stage IB non-small cell lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2011, 28( Suppl 1): S596-S604. DOI:10.1007/s12032-010-9752-4.
- [19] KAWAGUCHI T, SHO M, TOJO T, et al. Clinical significance of prostate stem cell antigen expression in non-small cell lung cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(4): 319-326. DOI:10.1093/jcco/hyp181.
- [20] FENG K, GUO Y, DAI H, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer[J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(5): 468-479. DOI:10.1007/s11427-016-5023-8.
- [21] MUNISVARADASS R, KUMAR S, GOVINDASAMY C, et al. Human CD3<sup>+</sup> T-Cells with the anti-ERBB2 Chimeric antigen receptor exhibit efficient targeting and induce apoptosis in ERBB2 over-expressing breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1797-1803. DOI:10.3390/ijms18091797.
- [22] ZUO B L, YAN B, ZHENG G X, et al. Targeting and suppression of HER3-positive breast cancer by T lymphocytes expressing a heregulin chimeric antigen receptor[J]. *Cancer Immunol*, 2018, 67(3): 393-401. DOI:10.1007/s00262-017-2089-5.
- [23] 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[2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3983153>. DOI:10.1371/journal.pone.0094281.
- [24] PITUCH K C, MISKA J, KRENCIUTE G, et al. Adoptive transfer of IL-13Ralpha2-Specific chimeric antigen receptor T cells creates a pro-inflammatory environment in glioblastoma[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(4): 986-995. DOI:10.1016/j.ymthe.2018.02.001.
- [25] O'ROURKE D M, NASRALLAH M P, DESAI A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma[J / OL]. *Sci Translat Med*, 2017, 9(399): eaaa0984[2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5762203/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa0984.
- [26] YI Z, PRINZING B L, CAO F, et al. Optimizing EphA2-CAR-T Cells for the adoptive immunotherapy of glioma[J/OL]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 9:70-80[2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852415/>. DOI:10.1016/j.omtm.2018.01.009.
- [27] AHMED N, BRAWLEY V, HEGDE M, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8): 1094-1101. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0184.
- [28] MA Q, GOMES E M, LO A S, et al. Advanced generation anti-prostate specific membrane antigen designer T cells for prostate cancer immunotherapy[J]. *Prostate*, 2014, 74(3): 286-296. DOI: 10.1002/pros.22749.
- [29] 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]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 30-36. DOI:10.1186/1471-2407-14-30.
- [30] JUNGHANS R P, MA Q, RATHORE R, et al. Phase I trial of anti-PSMA designer CAR-T cells in prostate cancer: possible role for interacting interleukin-2T cell pharmacodynamics as a determinant of clinical response[J]. *Prostate*, 2016, 76(14): 1257-1270. DOI: 10.1002/pros.23214.
- [31] HAN Y, LIU C, LI G, et al. Antitumor effects and persistence of a novel HER2 CAR T cells directed to gastric cancer in preclinical models[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(1): 106-119.
- [32] KIM M, PYO S, KANG C H, et al. Folate receptor 1 (FOLR1) targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells for the treatment of gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198347[2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991383/>. DOI:10.1371/journal.pone.0198347.
- [33] LOUIS C U, SAVOLDO B, DOTTI G, et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma[J]. *Blood*, 2011, 118(23): 6050-6056. DOI:10.1182/blood-2011-05-354449.
- [34] BEATTY G L, O'HARA M H, LACEY S F, et al. Activity of mesothelin-specific chimeric antigen receptor T Cells against pancreatic carcinoma metastases in a phase 1 trial[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 29-32. DOI:10.1053/j.gastro.2018.03.029.
- [35] LAMERS C H, KLAVER 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.
- [36] FENG K C, GUO Y L, LIU Y, et al. Cocktail treatment with EGFR-specific and CD133-specific chimeric antigen receptor-modified T cells in a patient with advanced cholangiocarcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 4-10. DOI:10.1186/s13045-016-0378-7.
- [37] GAO H, LI K, TU H, et al. Development of T cells redirected to glypican-3 for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24): 6418-6428. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1170.

[收稿日期] 2018-08-28

[修回日期] 2018-08-31

[本文编辑] 王映红