



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.005>

· 综述与讲座 ·

CAR-T 治疗急性髓系白血病的研究进展

吴卓琳 梅恒 胡豫

[摘要] 联合化疗及造血干细胞移植极大程度提高了急性髓系白血病(AML)患者的生存率,但大部分患者最终会复发。近年来,免疫疗法的出现显著改善了血液系统肿瘤患者的预后,其中嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法在 B 淋巴细胞白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤的治疗中显示出极大优势,而在 AML 治疗中的应用仍面临许多挑战。本文就 AML CAR-T 的在研靶点、临床研究、面临困境及解决措施等方面的研究进展进行综述。

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞; 急性髓系白血病; 靶向治疗

[中图分类号] R733.7

[文献标识码] A

急性髓系白血病(AML)是一种以髓系造血干/祖细胞异常增殖和分化障碍为主要特征的血液系统恶性肿瘤,是成人急性白血病中最常见、病死率最高的一种^[1]。即使接受了标准的联合化疗疗程,年龄 < 60 岁的 AML 患者 5 年生存率为 40% ~ 55%,而年龄 ≥ 60 岁的患者 5 年生存率仅有 10% ~ 15%^[2]。目前造血干细胞移植(HSCT)仍是唯一可能使患者获得长期缓解甚至治愈的治疗手段^[3]。然而 HSCT 并不适用于老年及身体状况较差的患者,因此迫切需要探索新的治疗方法。靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗为 B 淋巴细胞系恶性肿瘤患者带来了新的希望,已有 8 款商品化产品在国内外上市,均取得显著临床疗效。而针对 AML 的 CAR-T 治疗还处于起步阶段,临床试验阶段的数据十分有限。

一、AML CAR-T 在研靶点及其研究进展

理想的 CAR-T 靶点应高表达于肿瘤细胞,而低表达或不表达于正常的组织细胞,在保证 CAR-T 能高效识别肿瘤细胞的前提下,又能将脱靶毒性降到最低^[2]。而 AML 是一组具有复杂突变背景的疾病,其高度异质性一直限制着针对 AML 的靶向治疗发展。目前较常见的用于 AML CAR-T 治疗的靶点主要有 CD33、CD123、CLL1、LeY 等,这些靶点的 CAR-T 均已进入临床试验阶段。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070124);湖北省自然科学基金资助项目(2020CFA065,2020CFB790)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科 湖北省肿瘤疾病细胞治疗临床医学研究中心

通讯作者:梅恒, E-mail: hmei@hust.edu.cn; 胡豫, E-mail: dr_huyu@126.com

1. CD33 CAR-T: CD33 是一种表达于髓系细胞的唾液酸结合免疫球蛋白,在近 90% 的 AML 细胞中均有 CD33 表达^[4],同时在中性粒细胞、NK 细胞、B 细胞及 Kupffer 细胞等中也有表达。Kenderian 等^[5]构建了靶向 CD33 的 CAR-T,其在体外及小鼠模型中均展现出良好的杀伤效果,延长了急性髓系白血病小鼠的生存期。但同时,CD33 CAR-T 在 2 种移植了人源性免疫系统的小鼠模型中均显示出血液毒性,导致外周血中髓系细胞、单核细胞及骨髓中 CD34⁺CD38⁺髓系祖细胞、CD34⁺CD38⁻造血干细胞减少。Kim 等^[6]敲除了人类 CD34⁺造血祖细胞的 CD33 基因,这种 CD33⁻的造血祖细胞仍能保有正常的造血功能,而又能够抵抗 CD33 CAR-T 的杀伤作用。移植了 CD33⁻的造血祖细胞小鼠在回输 CD33 CAR-T 后 AML 细胞得到清除,而移植的造血祖细胞不受影响。因此,他们认为移植敲除 CD33 的造血祖细胞可用于规避 CD33 CAR-T 治疗所导致的血液毒性,同时不损害其肿瘤杀伤作用。中国人民解放军总医院报道了 1 例接受 CD33 CAR-T 回输的复发难治性 AML 患者^[7],其在接受回输后第 2 周达到部分缓解(PR),但在回输后第 9 周出现迅速的疾病进展,患者放弃治疗,于回输后第 13 周去世。该患者在回输 CD33 CAR-T 后出现轻度的细胞因子释放综合征(CRS)和两次全血细胞计数下降。CD33 CAR-T 在临床前研究中显示出良好效果,但仍需大量临床病例来进一步验证有效性及安全性。

2. CD123 CAR-T: CD123 是 IL-3 受体的 α 亚基,是一种 I 型单跨膜蛋白,主要表达于髓系细胞,在 70% ~ 80% 的患者中呈阳性^[8],且其表达阳性与 AML 治疗失败风险增加相关^[9]。Mardiros 等^[10]构建了靶

向 CD123 的 CAR-T, 在体外实验及基于小鼠模型的体内实验中均显示出良好疗效。美国希望之城国家医疗中心开展了一项靶向 CD123 的 CAR-T 治疗 AML 的临床研究^[11], 在低剂量组 (50×10^6 个细胞) 的 2 例患者中, 1 例回输后达到形态学上无白血病状态, 持续时间为 2 个月, 该患者在复发后接受二次回输, 原始细胞比例从 77.9% 降至 0.9%。而在高剂量组 (200×10^6 个细胞) 的 4 例患者中, 2 例达到完全缓解 (CR), 另 2 例达到 PR。大多数患者发生 2 级及以下 CRS, 且未发生剂量限制性不良反应及治疗相关的骨髓抑制。

3. C 型凝集素样分子 1 (CLL1) CAR-T: CLL1 是一种 II 型跨膜糖蛋白, 在大部分的 AML 患者中均有表达, 而在正常的造血干细胞和其他正常组织中不表达, 仅在单核细胞、粒细胞上表达^[12], 是一个较为理想的靶点。Wang 等^[13] 构建了靶向 CLL1 的 CAR-T, 在体外及小鼠模型中验证了其可有效杀伤 AML 细胞系和原代细胞, 同时对造血干细胞无不良影响。目前已有多项靶向 CLL1 的 CAR-T 治疗临床试验正在招募中。Jin 等^[14] 报道了天津市第一中心医院开展的靶向 CLL1 的 CAR-T 在治疗成人复发难治性 AML 的首次临床试验结果。在该研究中, 共有 10 例患者接受回输, 其中 7 例在回输后达到 CR 或 CR 伴血液学不完全缓解 (CRi), 总体缓解率达 70%; 另有 2 例未达到临床缓解, 在接受 HSCT 后获得 CR; 中位随访 173 天, 末次随访时, 仍有 6 例患者存活, 显示出良好的治疗效果。然而, 所有患者均发生了严重的全血细胞减少, 其中 2 例患者虽然达到 CRi, 但最终死于长期粒细胞缺乏导致的严重感染。可能因为 CLL1 在正常的血细胞 (主要是粒细胞和单核细胞) 表面表达导致的脱靶毒性, 而接受桥接移植的 6 例患者均未发生严重感染。因此, 他们认为 HSCT 也许可作为一种 CAR-T 治疗后长期粒细胞缺乏的挽救措施。

4. Lewis Y (LeY) CAR-T: LeY 是一种双岩藻糖基化的寡糖, 高表达于 AML 细胞而低表达于正常组织, 是较为理想的靶点。在一项纳入 4 例 AML 患者的 I 期临床试验中, 2 例回输 LeY CAR-T 时保持病情稳定, 1 例骨髓及外周血原始细胞比例显著下降, 1 例获得短暂细胞遗传学缓解, 4 例最终在回输后 28 天 ~ 23 个月内全部复发^[15]。尽管在该研究中观察到有限的疗效, 但 4 例患者均未发生明显不良反应。LeY CAR-T 的有效性及安全性仍需大量临床数据来验证。

5. FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT-3) CAR-T: FLT-3 是一种酪氨酸激酶受体, 其近膜结构域的内部串联重复 (ITD) 和细胞内酪氨酸激酶结构域激活环突变 (TKD) 是 AML 患者中常见的突变^[16]。该突变可导致 FLT-3

激酶持续激活, 触发多条下游信号通路, 促进 AML 疾病进展, 与预后不良相关^[17]。FLT-3 高表达于 70% ~ 100% 的 AML 细胞中^[18], 虽然其突变存在于约 30% 的 AML 患者中, 但胞外部分常保持完整, 因此开发针对 FLT3 细胞免疫疗法具有巨大潜力^[19]。FLT-3 CAR-T 在体外及小鼠模型中展现出良好的治疗效果^[16-17], 但目前尚无公布的临床试验数据。

6. 叶酸受体 β (FR β) CAR-T: FR β 约在 70% 的 AML 患者中表达, 而在正常的造血干细胞中几乎不表达, 是一种十分有潜力的靶点。Lynn 等^[20] 构建了靶向 FR β 的 CAR-T, 并验证了其在体外及小鼠模型中的有效性, 而且对 CD34⁺ 造血干细胞无明显不良影响。此外, 全反式维甲酸 (ATRA) 被证明可以上调 FR β 的表达^[21], 从而提高 CAR-T 对肿瘤细胞的识别, 增强杀伤作用。

除上述靶点外, 还有许多其他的在研靶点如 B7-H3^[22]、CD44v6^[23] 等已发表临床前实验结果, 并开展临床试验, 但尚无临床数据释出。截至 2022 年 9 月, 在 ClinicalTrials 网站上能检索到的 AML CAR-T 临床试验约 70 项 (表 1)。

二、AML CAR-T 面临的困境

阻碍 CAR-T 治疗在 AML 患者中广泛应用的一个主要原因是缺乏表达于大多数患者肿瘤细胞表面, 而不表达于正常组织细胞表面的靶点^[24]。如常用于 AML CAR-T 治疗的靶点 CD33、CD123、CLL1 等, 在近 80% 的 AML 患者中均有表达, 但在正常的粒细胞、单核细胞和 (或) 造血祖细胞上也有一定表达, 可能会导致严重的骨髓抑制, 发生致命的出血及感染等不良反应^[8]。AML 细胞的高度异质性也使得 CAR-T 治疗 AML 的疗效受到限制, 或因肿瘤免疫逃逸而复发。

此外, AML 细胞可通过多种机制诱导抑制性免疫微环境^[25]。首先, 其可表达程序性死亡配体 (PD-L) 1/PD-L2 等抑制性配体, 或通过其代谢产物, 促进调节性 T 细胞 (Treg)、髓系来源抑制性细胞 (MDSC) 等免疫抑制细胞增殖, 阻碍免疫效应细胞增殖和杀伤^[26]。AML 细胞也可下调其主要组织相容性复合体 (MHC) I 和 (或) MHC II 表达, 从而损害其抗原呈递过程, 导致免疫逃逸^[27-28]。起源于单核细胞的 AML 细胞 (M4 及 M5 分型) 还能通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶复合物产生活性氧 (ROS), 触发多聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶 (PARP)-1 依赖性细胞凋亡杀死 T 细胞和 NK 细胞^[29]。AML 细胞可分泌可溶性因子抑制 T 细胞增殖, 可能导致单个核细胞采集失败, 无法制备自体来源的 CAR-T^[30]。

表 1 正在招募或即将招募的 AML CAR-T 临床试验

靶点	入组年龄	临床试验阶段	国家和地区	临床试验 ID
ADGRE2	2 ~ 70 岁	I 期	中国浙江	NCT05463640
	2 ~ 70 岁	I 期	中国浙江	NCT05473221
CD33	0.5 ~ 75 岁	I / II 期	中国广东	NCT04010877 ^a
	2 ~ 60 岁	I 期	中国河北	NCT05445765
	1 ~ 70 岁	I / II 期	中国北京	NCT04835519
	≥18 岁	I 期	美国	NCT03927261
	1 ~ 35 岁	I / II 期	美国	NCT03971799
	2 ~ 70 岁	I 期	中国浙江	NCT05467202
	不详	I 期	中国浙江	NCT05252572
	0.5 ~ 75 岁	I / II 期	中国广东	NCT04010877 ^a
CLL1	≤75 岁	I 期	美国德州	NCT04219163
	6 ~ 65 岁	I / II 期	中国江苏	NCT04884984
	≥18 岁	I 期	美国加州	NCT04789408
	2 ~ 75 岁	I 期	中国云南	NCT04923919
	≥18 岁	I 期	美国	NCT04789408
ILT3	18 ~ 70 岁	I 期	中国浙江	NCT04803929 ^b
Siglec-6	18 ~ 70 岁	I / II 期	中国江苏	NCT05488132
	不详	I 期	中国浙江	NCT05239689
CD38	6 ~ 65 岁	I / II 期	中国江苏	NCT04351022
	0.5 ~ 75 岁	I / II 期	中国广东	NCT04010877 ^a
	不详	I 期	中国浙江	NCT04599543
	≤21 岁	I 期	美国田纳西州	NCT04318678
CD123	18 ~ 65 岁	I 期	美国	NCT03190278
	18 ~ 70 岁	I 期	中国上海	NCT05513612
	3 ~ 75 岁	I / II 期	中国重庆	NCT04272125
	2 ~ 75 岁	I / II 期	中国云南	NCT04265963
	1 ~ 29 岁	I 期	美国	NCT04678336
	≥18 岁	I 期	德国	NCT04230265
	16 ~ 65 岁	I / II 期	中国江苏	NCT05023707
	18 ~ 70 岁	I 期	中国湖北	NCT05445011
FLT-3	5 ~ 70 岁	I 期	中国北京	NCT05266950
	≥12 岁	I 期	美国	NCT03904069
	18 ~ 70 岁	不详	中国安徽	NCT05017883
CD19	≥18 岁	II / III 期	以色列	NCT04257175 ^c
	6 ~ 65 岁	I / II 期	中国江苏	NCT03896854
	3 ~ 70 岁	I 期	中国浙江	NCT04658004
NKG2D	≥18 岁	I 期	美国、比利时	NCT04167696
B7-H3	18 ~ 70 岁	不详	中国安徽	NCT04692948
CD70	不详	I 期	中国浙江	NCT04662294
	12 ~ 65 岁	I / II 期	中国江苏	NCT04762485
	≥18 岁	I 期	美国	NCT05377827
CD7	0.5 ~ 75 岁	I / II 期	中国广东	NCT04033302
HL1RAP	不详	不详	法国	NCT04169022
CLL1 + CD33	2 ~ 70 岁	I 期	中国浙江	NCT05467254
	1 ~ 70 岁	I 期	中国北京	NCT05248685
	18 ~ 70 岁	I 期	中国重庆	NCT05016063
	不详	I 期	中国	NCT03795779

注：^a：该临床试验将 CLL1 CAR-T 与 CD33 和（或）CD123 CAR-T 联合使用，防止因免疫逃逸引起的复发；^b：该临床试验针对 M4/M5 亚型的患者；^c：该临床试验针对带有 t(8;21) 突变及 CD19 表达的 AML 患者

三、解决措施及相关进展

1. 寻找新靶点：为了寻找更合适的靶点，Perna

等^[31]开发了一个算法，并结合蛋白质组学和转录组学，筛选出 4 个在 AML 细胞上大量表达，但在正常造血干（祖）细胞及组织细胞仅有少量表达的靶点，分别为 ADGRE2、CD70、CCR1 以及 LILRB2。其中靶向 ADGRE2（NCT05463640）和 CD70（NCT04662294）的 CAR-T 已有 I 期临床试验在 ClinicalTrials 网站进行登记，其有效性及安全性有待进一步评估。

2. 双靶点 CAR-T：由于 AML 细胞的高度异质性，使用双靶点 CAR-T 有助于减少抗原丢失及肿瘤免疫逃逸，从而提高疗效，减少复发，改善预后。除 AML 细胞，白血病干细胞也是推动 AML 进展、耐药和复发十分关键的一群细胞^[24]，其可能是 AML 细胞重要的来源。因此，针对白血病干细胞的靶向治疗对改善患者预后至关重要。因此有学者提出，构建同时靶向 AML 细胞及白血病造血干细胞的双靶点 CAR-T，可有效避免由于免疫逃逸导致的疾病复发^[32]。

3. 新型 CAR 结构：脱靶效应所导致的不良反应限制了 CAR-T 的临床应用，Sommer 等^[33]设计了一种插入“自杀基因”的 CAR-T，使其在细胞膜上表达 CD20，从而可利用利妥昔单抗等药物，诱导 CAR-T 凋亡。Richards 等^[34]研发出“Not-Gated”结构，使 CAR-T 同时带有一个激活性 CAR（aCAR）结构和一个抑制性 CAR（iCAR）结构，若 iCAR 识别到正常组织表达的靶点，可活化胞内抑制性信号，抑制 T 细胞激活及杀伤，从而减少 CAR-T 对正常组织脱靶不良反应。Roybal 等^[35]研发出“synNotch”结构，T 细胞在识别到肿瘤抗原 A 后可激活 CAR 结构的转录翻译，并在识别到肿瘤抗原 B 后发挥其靶向肿瘤细胞的杀伤作用。因此，只有在同时识别到两种肿瘤相关抗原的情况下，CAR-T 才能发挥其杀伤作用，从而提高特异性。

4. “可生物降解”CAR-T：Cummins 等^[36]使用电穿孔技术将抗 CD123 CAR 的 mRNA 递送至 T 细胞内，构建“可生物降解”的 CAR-T，再回输至人体内，从而使其安全性得到有效控制，降低其不良反应。在该研究中，接受回输的 5 例患者未发生与治疗相关的死亡，也未发生任何临床上显著的血管、神经或血液不良反应。然而回输后 CAR-T 未出现预期的体内扩增。此外，在任何时间点，骨髓中均未检测到 CAR-T。骨髓中表达 CD123 的细胞没有减少，所有患者在回输后第 28 天前疾病进展。因此，该试验因缺乏疗效而提前终止。Rurik 等^[37]则直接向小鼠模型注射靶向 T 细胞递送 mRNA 的脂质纳米颗粒，在体内构建 CAR-T 从而治疗心肌纤维化。该方法相对于前者的优点在于可根据患者病情需要多次注射药物，且无需等待 CAR-T 在体外制备的过程，是一种具有前景且值得探索的方法。

5. 调节免疫微环境: 针对 AML 细胞造成的抑制性免疫微环境, 可联用程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂对免疫微环境进行调节, 或采用第四代“装甲型”CAR-T, 使 CAR-T 分泌免疫激活因子如 IL-12、IL-18 等^[38-39]。

四、小结

CAR-T 治疗自面世以来, 为许多罹患 B 淋巴细胞系血液系统恶性肿瘤的患者带来新的希望。CD33、CD123 及 CLL1 是目前研究较多的应用于 AML 治疗的靶点, 除此以外还有许多已发表了临床前试验结果的新靶点 CAR-T, 目前也已经进入临床试验阶段, 但仍需更多临床数据来验证其有效性及安全性。特异性靶点的缺乏、致命的脱靶毒性及抑制性的免疫微环境均是 AML CAR-T 广泛应用的阻碍。针对以上难题, 学者们也作出许多努力, 如对 CAR 结构进行优化、寻找新靶点、应用双靶点 CAR-T 等, 这将为 CAR-T 治疗在 AML 的应用开辟新的道路, 为复发难治性 AML 患者提供更多治疗选择。

参 考 文 献

- [1] Tao Z, Wang M, Wang J. Advances in immunotherapy of acute myeloid leukemia by using chimeric antigen receptor modified T cells[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2016, 37(2): 160-163.
- [2] Marvin-Peek J, Savani BN, Olalekan OO, et al. Challenges and Advances in Chimeric Antigen Receptor Therapy for Acute Myeloid Leukemia[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 497.
- [3] Lee JB, Chen B, Vasic D, et al. Cellular immunotherapy for acute myeloid leukemia; How specific should it be? [J]. Blood Rev, 2019, 35: 18-31.
- [4] Laing AA, Harrison CJ, Gibson BES, et al. Unlocking the potential of anti-CD33 therapy in adult and childhood acute myeloid leukemia[J]. Exp Hematol, 2017, 54: 40-50.
- [5] Kenderian SS, Ruella M, Sheshova 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.
- [6] Kim MY, Yu KR, Kenderian SS, et al. Genetic Inactivation of CD33 in Hematopoietic Stem Cells to Enable CAR T Cell Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia[J]. Cell, 2018, 173(6): 1439-1453, e19.
- [7] Wang QS, Wang Y, Lv HY, et al. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia[J]. Mol Ther, 2015, 23(1): 184-191.
- [8] Ehninger A, Kramer M, Rollig C, et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia[J]. Blood Cancer J, 2014, 4(6): e218.
- [9] Vergez F, Green AS, Tamburini J, et al. High levels of CD34⁺CD38low⁻CD123⁺ blasts are predictive of an adverse outcome in acute myeloid leukemia: a Groupe Ouest-Est des Leucemies Aigues et Maladies du Sang (GOELAMS) study [J]. Haematologica, 2011, 96(12): 1792-1798.
- [10] Mardiros A, Dos Santos C, McDonald T, et al. T cells expressing CD123-specific chimeric antigen receptors exhibit specific cytolytic effector functions and antitumor effects against human acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2013, 122(18): 3138-3148.
- [11] Budde L, Song JY, Kim Y, et al. Remissions of Acute Myeloid Leukemia and Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Following Treatment with CD123-Specific CAR T Cells: A First-in-Human Clinical Trial [J]. Blood, 2017, 130(Supplement 1): 811.
- [12] Haubner S, Perna F, Kohnke T, et al. Coexpression profile of leukemic stem cell markers for combinatorial targeted therapy in AML[J]. Leukemia, 2019, 33(1): 64-74.
- [13] Wang J, Chen S, Xiao W, et al. CAR-T cells targeting CLL-1 as an approach to treat acute myeloid leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 7.
- [14] Jin X, Zhang M, Sun R, et al. First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia

- [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 88.
- [15] Ritchie DS, Neeson PJ, 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.
- [16] Wang Y, Xu Y, Li S, et al. Targeting FLT3 in acute myeloid leukemia using ligand-based chimeric antigen receptor-engineered T cells[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 60.
- [17] Jetani H, Garcia-Cadenas I, Nerretter T, et al. CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3(+)ITD(+) AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib[J]. Leukemia, 2018, 32(5): 1168-1179.
- [18] Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia[J]. Blood, 2002, 100(5): 1532-1542.
- [19] Kazi JU, Ronnstrand L. FMS-like Tyrosine Kinase 3/FLT3: From Basic Science to Clinical Implications[J]. Physiol Rev, 2019, 99(3): 1433-1466.
- [20] Lynn RC, Poussin M, Kalota A, et al. Targeting of folate receptor beta on acute myeloid leukemia blasts with chimeric antigen receptor-expressing T cells[J]. Blood, 2015, 125(22): 3466-3476.
- [21] Wang H, Zheng X, Behm FG, et al. Differentiation-independent retinoid induction of folate receptor type β , a potential tumor target in myeloid leukemia[J]. Blood, 2000, 96(10): 3529-3536.
- [22] Zhang Z, Jiang C, Liu Z, et al. B7-H3-Targeted CAR-T Cells Exhibit Potent Antitumor Effects on Hematologic and Solid Tumors[J]. Mol Ther Oncolytics, 2020, 17: 180-189.
- [23] Casucci M, Nicolis DI, Robilant B, Falcone L, et al. CD44v6-targeted T cells mediate potent antitumor effects against acute myeloid leukemia and multiple myeloma[J]. Blood, 2013, 122(20): 3461-3472.
- [24] Michelozzi IM, Kirtsios E, Giustacchini A. Driving CAR T Stem Cell Targeting in Acute Myeloid Leukemia: The Roads to Success[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2816.
- [25] Epperly R, Gottschalk S, Velasquez MP. A Bump in the Road: How the Hostile AML Microenvironment Affects CAR T Cell Therapy[J]. Front Oncol, 2020, 10: 262.
- [26] Vacchelli E, Aranda F, Eggermont A, et al. Trial watch: IDO inhibitors in cancer therapy[J]. Oncoimmunology, 2014, 3(10): e957994.
- [27] Brouwer RE, van der Heiden P, Schreuder GM, et al. Loss or downregulation of HLA class I expression at the allelic level in acute leukemia is infrequent but functionally relevant, and can be restored by interferon [J]. Human Immunology, 2002, 63(3): 200-210.
- [28] Christopher MJ, Petti AA, Rettig MP, et al. Immune Escape of Relapsed AML Cells after Allogeneic Transplantation [J]. N Engl J Med, 2018, 379(24): 2330-2341.
- [29] Aurelius J, Thoren FB, Akhiani AA, et al. Monocytic AML cells inactivate antileukemic lymphocytes: role of NADPH oxidase/gp91 (phox) expression and the PARP-1/PAR pathway of apoptosis [J]. Blood, 2012, 119(24): 5832-5837.
- [30] Orleans-Lindsay JK, Barber LD, Prentice HG, et al. Acute myeloid leukaemia cells secrete a soluble factor that inhibits T and NK cell proliferation but not cytolytic function-implications for the adoptive immunotherapy of leukaemia [J]. Clin Exp Immunol, 2001, 126(3): 403-411.
- [31] Perna F, Berman SH, Soni RK, et al. Integrating Proteomics and Transcriptomics for Systematic Combinatorial Chimeric Antigen Receptor Therapy of AML[J]. Cancer Cell, 2017, 32(4): 506-519, e5.
- [32] Petrov JC, Wada M, Pinz KG, et al. Compound CAR T-cells as a double-pronged approach for treating acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2018, 32(6): 1317-1326.
- [33] Sommer C, Cheng HY, Nguyen D, et al. Allogeneic FLT3 CAR T Cells with an Off-Switch Exhibit Potent Activity against AML and Can Be Depleted to Expedite Bone Marrow Recovery [J]. Mol Ther, 2020, 28(10): 2237-2251.
- [34] Richards RM, Zhao F, Freitas KA, et al. NOT-Gated CD93 CAR T Cells Effectively Target AML with Minimized Endothelial Cross-Reactivity [J]. Blood Cancer Discov, 2021, 2(6): 648-665.
- [35] Roybal KT, Rupp LJ, Morsut L, et al. Precision Tumor Recognition by T Cells With Combinatorial Antigen-Sensing Circuits[J]. Cell, 2016, 164(4): 770-779.
- [36] Cummins KD, Frey N, Nelson A, et al. Treating relapsed/refractory (RR) AML with biodegradable anti-CD123 CAR modified T cells[J]. Blood, 2017, 130(Supplement 1): 1359.
- [37] Rurik JG, Tombacz I, Yadegari A, et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury[J]. Science, 2022, 375(6576): 91-96.
- [38] Hu B, Ren J, Luo Y, et al. Augmentation of Antitumor Immunity by Human and Mouse CAR T Cells Secreting IL-18[J]. Cell Rep, 2017, 20(13): 3025-3033.
- [39] Pegram HJ, Lee JC, Hayman EG, et al. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning[J]. Blood, 2012, 119(18): 4133-4141.

(收稿日期: 2022-09-08)

(本文编辑: 余晓曼)