

# 嵌合抗原受体 T 细胞治疗胶质母细胞瘤研究进展

曹军 程也 巴特尔 凌锋 林庆堂

**【摘要】** 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)是经基因工程改造的 T 细胞,能够表达肿瘤相关抗原特异性受体,特异性识别并结合肿瘤细胞。CAR-T 细胞激活后可通过其细胞毒性杀灭肿瘤细胞,已在多种血液系统恶性肿瘤的治疗中获得成功,临床研究也初步显示该疗法对胶质母细胞瘤同样具有一定疗效且安全性良好,但可影响胶质母细胞瘤中 T 细胞的富集和功能。本文拟就 CAR-T 细胞疗法在胶质母细胞瘤免疫治疗中的作用机制、研究现状、挑战与展望进行综述。

**【关键词】** 胶质母细胞瘤; T 淋巴细胞; 免疫疗法; 综述

## Clinical advances on chimeric antigen receptor T cell therapy for glioblastoma

CAO Jun, CHENG Ye, BA Te-er, LING Feng, LIN Qing-tang

Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

CAO Jun and CHENG Ye contributed equally to the article

Corresponding author: LIN Qing-tang (Email: linqingtang@126.com)

**【Abstract】** Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) is a kind of genetically engineered T cells that can express tumor-associated antigen (TAA) specific receptors on its surface. The modified T cells can be used for cancer therapy by targeting its specific receptor and killing tumor cells with its cytotoxicity. CAR-T has been successfully applied to treat many kind of hematological malignancies. Recent clinical studies have reported CAR-T cell therapy to glioblastoma. However, it can affect the enrichment and function of T cells in glioblastoma. In this review, we discuss the mechanism, research status, challenges and prospects of CAR-T cell immunotherapy for glioblastoma.

**【Key words】** Glioblastoma; T-lymphocytes; Immunotherapy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81802485).

**Conflicts of interest:** none declared

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,即使经最大程度手术切除辅以放化疗等标准方案治疗,高级别胶质瘤仍无法治愈,其中恶性程度最高的胶质母细胞瘤患者的中位生存期仅有 14.6 个月<sup>[1]</sup>。脑胶质瘤的综合治疗包括传统手术治疗、放射治疗、药物化疗、分子靶向治疗、肿瘤治疗电场(TTF)、免疫治疗等。尽管长久以来针对胶质瘤分子分型及突变靶点进行了大量研究,但迄今仍未发现具有特异性的靶向治疗药物。肿瘤免疫治疗始于 19 世纪末,最初只是尝试用于治疗骨肉瘤,

随着研究的不断深入逐渐筛选出大量具有特异性的不同类型的免疫标志物,尤其是近年嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)构建成功,可通过免疫检查点封锁或构建免疫细胞而实现靶向免疫治疗,使得该项治疗方法有望成为今后针对脑胶质瘤的新的研究方向<sup>[2-4]</sup>。免疫疗法主要包括免疫检查点抑制剂、针对肿瘤相关抗原(TAA)和肿瘤特异性抗原疫苗、CAR-T 细胞等,但与血液系统恶性肿瘤的显著疗效相比,CAR-T 细胞疗法对脑胶质瘤等实体肿瘤的疗效十分有限<sup>[5]</sup>。然而,2015 年 Brown 等<sup>[5]</sup>通过对胶质母细胞瘤患者 CAR-T 细胞治疗的有效性和安全性进行观察,证实其对脑胶质瘤等实体肿瘤具有巨大的应用前景<sup>[6]</sup>,使得免疫疗法在此领域的临床研究获得突破性进展,本文拟就 CAR-T 细胞疗法在胶质母细胞瘤免疫治疗中的作用机制、研究现状、挑战与展望进行概述。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.02.006

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81802485)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科

曹军与程也对本文有同等贡献

通讯作者:林庆堂,Email:linqingtang@126.com

## 一、CAR-T 细胞及其作用机制

1. CAR-T 细胞构建 通过基因工程将 T 淋巴细胞(以下简称 T 细胞)与特定抗原的嵌合抗原受体(CAR)相结合,构建 CAR-T 细胞。CAR 为人工融合蛋白,包含细胞外抗原识别结构域、跨膜结构域和细胞内 T 细胞信号转导结构域<sup>[7]</sup>。采用基因工程技术在体外将识别肿瘤相关抗原的单链抗体片段(scFv)与 T 细胞的免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)进行基因重组,以逆转录病毒或慢病毒为载体感染患者外周血被扩增、激活的 T 细胞,然后再回输至患者体内<sup>[8]</sup>。CAR-T 细胞的发展可分为四代:第一代 CAR-T 细胞由单链抗体片段经跨膜区与免疫受体酪氨酸活化基序相连,仅可引起较短时间的 T 细胞增殖和较低水平的细胞因子分泌,抗肿瘤效果欠佳<sup>[9]</sup>;因淋巴细胞活化时呈双信号模型,且 T 细胞增殖不可缺少第二信号即共刺激信号的参与,故在第二代 CAR-T 细胞的免疫受体酪氨酸活化基序中引入共刺激分子 1(CM1);第三代 CAR-T 细胞引入双共刺激分子 CM1 和 CM2,从而提高细胞毒性、加快增殖、延长存活时间、促进细胞因子释放<sup>[10]</sup>;第四代 CAR-T 细胞在第三代基础上添加编码 CAR 基因和启动子的载体,以提高其表达效率,进一步增强对肿瘤细胞的杀伤能力。因此,一旦确定了适宜的靶点即肿瘤相关抗原,则可针对该抗原的特异性 CAR-T 细胞,即能够以不依赖人类白细胞抗原(HLA)的方式诱导产生持久性抗肿瘤免疫反应<sup>[11]</sup>。

2. CAR-T 细胞疗法在胶质母细胞瘤免疫治疗中的作用机制 CAR-T 细胞疗法治疗实体肿瘤的基本原理是免疫介导。肿瘤细胞坏死后释放的细胞碎片和肿瘤相关抗原激活一系列抗肿瘤免疫反应,由释放促炎性因子介导肿瘤细胞坏死的先天性免疫细胞启动,树突状细胞(DC)通过捕获肿瘤相关抗原,在促炎性因子的作用下逐渐成熟,并在淋巴组织中刺激 T 细胞增殖,激活抗原特异性适应性免疫应答,从而导致肿瘤细胞死亡;此时,肿瘤细胞通常做出适应性改变以逃避机体免疫系统的识别和破坏<sup>[12]</sup>。肿瘤细胞通过聚集异质性淋巴细胞和释放免疫抑制性细胞因子,抑制进入肿瘤的免疫细胞的功能,其中包括树突状细胞<sup>[12]</sup>。未完全成熟的树突状细胞无法有效激活幼稚 T 细胞,反而诱导 T 细胞丧失功能、凋亡或对肿瘤相关抗原产生免疫耐受;肿瘤细胞通过减弱抗原提呈作用和形成新的失去抗原性的变体,以逃避被进入肿瘤的免疫细胞识

别<sup>[13]</sup>。而 CAR-T 细胞对肿瘤相关抗原的识别并不依赖树突状细胞的抗原提呈,故不受主要组织相容性复合物(MHC)表达下调的影响,因此,通过优化 CAR 结构和培养条件,制备具有超级细胞毒性且不被肿瘤免疫抑制机制影响的 CAR-T 细胞<sup>[6]</sup>。

## 二、CAR-T 细胞治疗脑胶质瘤的临床研究

20 世纪 90 年代,T 细胞工程作为免疫疗法开始逐渐受到关注,此后不断有实验室研究成果见诸文献报道,至 21 世纪初,CAR-T 细胞疗法在临床试验中取得重大突破<sup>[14]</sup>。根据临床前研究,用于治疗高级别胶质瘤的 CAR-T 细胞表面标志物主要包括白细胞介素-13 受体 $\alpha 2$ (IL-13R $\alpha 2$ )、人表皮生长因子受体 2(HER2)和表皮生长因子受体变体 III(EGFRv III)<sup>[15-16]</sup>。

1. IL-13R $\alpha 2$  特异性 CAR-T 细胞 IL-13R $\alpha 2$  是一种高亲和力的单体形式的 IL-13 受体,逾 75% 的胶质母细胞瘤过表达 IL-13R $\alpha 2$ <sup>[17]</sup>。在多种高级别胶质瘤细胞表面生物学标志物中,以 IL-13R $\alpha 2$  与间充质信号基因的关系最为密切,表明其与间质细胞的促炎症反应特性有关<sup>[18]</sup>,故推测可能与肿瘤侵袭性增强和不良预后有关<sup>[19]</sup>。IL-13R $\alpha 2$  在肿瘤干细胞(TSCs)、分化程度较高的恶性肿瘤细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和(或)骨髓来源抑制细胞(MDSC)中均有表达,但在正常脑组织中的表达较低<sup>[20]</sup>,因此被认为是 CAR-T 细胞疗法的重要靶点。对胶质瘤小鼠模型观察显示,CAR-T 细胞疗法可促进小鼠体内产生有效的抗肿瘤免疫反应<sup>[20]</sup>,该结果尚未经临床验证。早期临床试验证实靶向 IL-13R $\alpha 2$  的肿瘤疫苗治疗胶质母细胞瘤安全且耐受性良好:2015 年,Brown 等<sup>[5]</sup>首次报告其针对复发胶质母细胞瘤患者进行的第一代 IL-13R $\alpha 2$  特异性 CAR-T 细胞安全性和疗效观察结果,该项研究共纳入 3 例患者,且均为生存期有望超过 3 个月的复发高级别胶质瘤,KPS 评分均 > 70 分;于颅内接种相同剂量[(10~100)×10<sup>6</sup>细胞/次]的靶向 IL-13R $\alpha 2$  的 IL-13(E13Y)-Zetakine CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞(CTL),疗程共 5 周,其中,第 1、2、4 和 5 周为接种治疗,第 3 周为间歇期,每周第 1、3 和 5 天接种,第 3(间歇期)和 5 周时进行疗效观察,结果显示,3 例患者平均生存期为 11 个月,生存期最长者约 14 个月,术后头痛、短暂性神经功能缺损等不良反应轻微;治疗 5 周后,1 例肿瘤组织内 IL-13R $\alpha 2$  表达水平明显降低、1 例头部 MRI 显示注射部位肿瘤坏死体积增大<sup>[5]</sup>。该试验为

首次制备靶向 IL-13R $\alpha$ 2 CAR-T 细胞获得成功,并通过储液/导管系统植入复发胶质母细胞瘤患者体内的临床案例,治疗期间以及治疗后患者对 CAR-T 细胞耐受良好,同时,可以观察到 CAR-T 细胞的抗胶质瘤反应,该项研究成果为颅内接种 IL-13R $\alpha$ 2 特异性 CAR-T 细胞治疗胶质母细胞瘤提供了临床经验和可行性<sup>[5]</sup>。2016 年, Brown 等<sup>[21]</sup>继续进行第二代 IL-13R $\alpha$ 2 特异性 CAR-T 细胞的临床试验:首先于瘤内注射  $2 \times 10^6$  个细胞,再次注射则减至  $1 \times 10^6$  个细胞;然后,再以  $1 \times 10^6$  细胞/次的剂量注入侧脑室系统,共注射 10 次;治疗后 133 天 MRI 显示所有患者颅内和脊柱肿瘤均消退,脑脊液检测细胞因子和免疫细胞水平升高,这种临床反应平均持续约 7.5 个月,且治疗期间患者未发生 3 级或以上不良事件。此外, IL-13R $\alpha$ 2 特异性 CAR-T 细胞试验的另一突破点,是通过 PET 显像监测到 CAR-T 细胞在脑组织中的传递: Keu 等<sup>[22]</sup>采用  $^{18}\text{F}$ -FHBG PET 对表达 I 型单纯疱疹病毒-胸苷激酶(HSV1-tk)的 IL-13R $\alpha$ 2 特异性 CAR-T 细胞在颅内增殖能力追踪观察,发现表达 HSV1-tk 的 CTL 细胞摄取能力显著强于单纯 T 细胞。虽然该项研究的样本量很小,但其结果仍提示 IL-13R $\alpha$ 2 特异性 CAR-T 细胞疗法安全、可行。

2. HER2 特异性 CAR-T 细胞 HER2 是一种在多种肿瘤细胞中呈过表达的受体酪氨酸激酶,其被认为是胶质母细胞瘤靶向 CAR 的理想肿瘤相关抗原<sup>[23]</sup>。美国德克萨斯州贝勒医学院开展的第二代 HER2 特异性 CAR-T 细胞联合替莫唑胺等药物治疗 HER2 阳性胶质母细胞瘤的研究,并于 2017 年公布了 I 期临床试验结果:17 例患者予以静脉滴注第二代 HER2 特异性 CAR-T 细胞,每次输注  $(1 \sim 100) \times 10^6$  个细胞,于 6 周后进行疗效评估,选择其中疗效显著者再接受 6 周与前期方案相同的治疗;12 周后所有患者的定量聚合酶链反应(qPCR)检测结果均显示,其体内 HER2 特异性 CAR-T 细胞呈阳性,最长者可于体内持续存在 12 个月,其中 15 例患者治疗后 3 小时外周血细胞数目即达峰值水平,2 例分别于治疗后 1 和 2 周达峰值,有 7 例患者治疗后 6 周仍可在血液标本中检测到 HER2 特异性 CAR-T 细胞,此后血药浓度逐渐下降,但有 2 例治疗后 12 个月仍可检测到 CAR-T 阳性细胞,18 个月后所有患者外周血检测均转阴,表明 HER2 特异性 CAR-T 细胞在患者体内不产生扩增反应,但可以维持低水平存在 1 年;17 例中 1 例死亡、16 例仍在随访中,后者有 1 例部分

缓解持续 9 个月以上、7 例病情稳定 8 周至 29 个月,其余 8 例病情仍有所进展<sup>[24]</sup>。该项研究采用第二代 HER2 特异性 CAR-T 细胞治疗 HER2 阳性胶质母细胞瘤患者的策略,是基于依赖病毒特异性 T 细胞中 CAR 的表达,即病毒特异性 T 细胞通过 CAR 能够提供预期的抗肿瘤反应,但在天然 T 细胞受体与专业抗原呈递细胞(APC)提呈的潜伏病毒抗原结合后也可受到适当的共刺激<sup>[24-25]</sup>。此外,贝勒医学院 I 期临床试验所采用的 CAR-T 细胞以腺病毒、EB 病毒(EBV)或巨细胞病毒(CMV)为载体,在经 CAR-T 细胞治疗的 17 例患者中,血清中经检测均具有腺病毒、EB 病毒的特异性 T 细胞,其安全性已经造血干细胞(HSCs)移植试验证实<sup>[25]</sup>。尽管,贝勒医学院的 I 期临床试验报告仅为中期观察结果,但已经证实病毒特异性 CAR-T 细胞治疗胶质母细胞瘤可行且安全,尽管 CAR-T 细胞不能在患者体内扩增,但初步结果仍令人鼓舞<sup>[24]</sup>。

3. EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞 EGFRv III 系外显子 2~7 框内缺失所致,是人类肿瘤中最常见的 EGFR 基因变异体<sup>[25]</sup>,约 40% 的新发胶质母细胞瘤患者体内存在 EGFR 基因扩增,其中,约 50% 含有组成型活性和致癌性 EGFRv III<sup>[26]</sup>。胶质母细胞瘤患者的总生存期(OS)较短,尽管最近研究结果显示 EGFRv III 阳性患者预后与 EGFR 基因扩增患者无显著差异<sup>[27]</sup>,但是 EGFRv III 突变产生的氨基酸序列在外显子 1 和 8 交界处产生新的甘氨酸残基,可在 EGFR 胞外域产生肿瘤特异性和免疫原性表位。目前已研制出针对 EGFRv III 的疫苗和 CAR-T 细胞,正在进行的 I 期临床试验首次对 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞的安全性进行人体试验:10 例复发胶质母细胞瘤患者经静脉滴注治疗剂量的 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞,平均剂量为  $500 \times 10^6$  个细胞,平均治疗 4 个周期,无一例发生肿瘤以外的毒性反应或细胞因子释放综合征<sup>[28-29]</sup>。由于该试验观察终点并非治疗有效性,因此未报告治疗后肿瘤消退与否的相关信息;然而值得注意的是,由于该试验所纳入的 10 例患者中 9 例为多灶性病例,且所有患者在入组前均已接受过不同程度的药物化疗或放射治疗,接种 CAR-T 细胞时 MGMT 启动子区也未发生甲基化,故整体预后较差。虽然该试验入组病例治疗后外周血均可检测到 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞,但植入程度明显低于包含相同 4-1BB 共刺激域的 CD19 特异性 CAR-T 细胞<sup>[29]</sup>,在 7 例接种 CAR-T 细

术后接受神经外科手术的患者中,2 例于 2 周内切除颅内肿瘤,后者 CAR-T 细胞运输及其他药效学终点特异性分析,提示脑组织中 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞数目明显高于外周血,qPCR 分析显示,脑组织中 EGFRv III 特异性 CAR-T DNA 序列分别高于外周血 3 倍和 100 倍,提示 CAR-T 细胞接种后可有效转运并在其活动区域内原位扩增<sup>[29]</sup>。在明确 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞具有肿瘤组织运输功能的同时,该试验还对 EGFRv III 表达水平和接种 CAR-T 细胞后的肿瘤免疫微环境进行观察<sup>[25,30]</sup>,结果显示,除 1 例患者外周血 CAR-T 细胞扩增不良且肿瘤组织中未检测到 CAR-T 细胞(患者经历早期肿瘤进展),其余 9 例均于接种后出现特定的 EGFRv III 丢失或表达下调,尽管目前尚无法排除 EGFRv III 水平降低可能与 CAR-T 细胞疗法以外的因素有关,但既往研究已证实 EGFRv III 表达变化呈时空变异性<sup>[30]</sup>。最新研究结果认为,经 CAR-T 细胞治疗后,绝大多数 EGFRv III 阳性胶质母细胞瘤患者外周血中的 EGFRv III 表达均有下降甚至消失,提示 EGFRv III 丢失更可能与 CAR-T 细胞成功靶向 EGFRv III 阳性肿瘤细胞有关<sup>[31-32]</sup>。上述研究表明,CAR-T 细胞靶向 EGFRv III 阳性肿瘤细胞可在肿瘤微环境(TME)中诱导代偿性免疫抑制反应。尽管静脉滴注可导致脑组织靶向活动,但克服局部肿瘤微环境的适应性变化并解决抗原异质性,可能有助于改善 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞在胶质母细胞瘤中的疗效。

### 三、挑战

CAR-T 细胞疗法在 B 细胞白血病和淋巴瘤患者的治疗中已取得巨大成功,但对胶质瘤患者的疗效差强人意,这主要是由于中枢神经系统独特的肿瘤微环境、CAR-T 细胞难以到达肿瘤部位、靶抗原的异质性等。

1. 肿瘤微环境 CAR-T 细胞疗法用于胶质母细胞瘤首先需解决的问题之一,是免疫抑制微环境。一旦 CAR-T 细胞到达肿瘤部位,肿瘤微环境即产生诸多障碍,如由肿瘤细胞衍生的可溶性因子和细胞因子、抑制性免疫细胞及物理或代谢障碍等<sup>[32-33]</sup>。胶质母细胞瘤微环境中的细胞因子网络主要包括前列腺素 E2(PGE2)、IL-6、IL-10 和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),这些细胞因子均可抑制 T 细胞增殖和效应器反应<sup>[34]</sup>。与此同时,CAR-T 细胞的疗效还受肿瘤应激代谢的影响,首先,低氧是胶质母细胞瘤的主要特征,具有免疫抑制作用<sup>[35]</sup>;其次,营养缺乏是

胶质母细胞瘤微环境的典型特征<sup>[25]</sup>。由于神经元和肿瘤细胞几乎完全依赖糖代谢,因此葡萄糖缺乏的胶质母细胞瘤微环境中,饥饿的 T 细胞需增加糖摄取和糖酵解以支持 T 细胞增殖和功能<sup>[33]</sup>。

2. 肿瘤异质性和抗原丢失 肿瘤异质性是胶质母细胞瘤耐药的根本原因<sup>[36]</sup>,可能是影响 CAR-T 细胞疗法远期疗效的最关键因素之一<sup>[37]</sup>。IL-13R $\alpha$ 2 和 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞的表达变化,在胶质母细胞瘤患者之间、患者内存在异质性<sup>[31,37]</sup>。O'Rourke 等<sup>[29]</sup>通过对 1 例接种 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞的胶质母细胞瘤患者不同注射部位的反复组织活检证实,空间异质性对疗效具有重要影响,且肿瘤不同区域 EGFRv III 表达水平亦存在较大差异,提示 CAR-T 细胞在肿瘤的不同部位具有不同程度的疗效。所有关于 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞的研究均提出一个重要问题,即对单个抗原的成功免疫靶向能否转化为持久的临床获益或者抗原逃逸能否导致最小的临床影响,这取决于 CAR-T 细胞疗法在何种程度上诱导肿瘤细胞间接杀伤和(或)触发抗原/表位扩散。由 CAR-T 细胞诱导的针对肿瘤相关抗原的内源性 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应,可能发生在 CAR-T 细胞破坏其靶肿瘤细胞并分泌刺激性细胞因子而导致免疫激活微环境释放肿瘤相关抗原时<sup>[28,35]</sup>。尽管有临床前研究支持 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞存在抗原扩散的可能<sup>[16]</sup>,但其在人类免疫反应中的扩散程度尚不十分清楚,如果未发生抗原扩散,则需要联合肿瘤相关抗原以靶向应对肿瘤异质性。

3. T 细胞增殖与持久性 由于第二代 CAR-T 细胞可在患者体内扩增,故其给药途径并不遵循经典的药代动力学模式。例如,在血液系统恶性肿瘤中,单剂量 CAR-T 细胞即可诱导持续的抗肿瘤免疫反应<sup>[25,38]</sup>,但是用于实体肿瘤时,则需在外周血扩增 T 细胞,达到有效的 T 细胞/肿瘤细胞比例后方可产生预期临床疗效<sup>[6]</sup>。然而,实体肿瘤的外周血并不宜作为治疗靶点,故有效的 CAR-T 细胞剂量,以及给药频率和(或)时间尚难以确定。有研究显示,接种 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞后 1~2 周在脑组织所检测到的 EGFRv III 阳性 CAR-T 细胞峰值与外周血的峰值吻合<sup>[30]</sup>,但仍有部分患者接种 EGFRv III 特异性 CAR-T 细胞后 2~3 个月仍未在肿瘤组织中检测到 EGFRv III 阳性 CAR-T 细胞,由此也提出一个问题,即反复静脉滴注 CAR-T 细胞能否导致 T 细胞

在肿瘤部位的持久扩增。

#### 四、展望

尽管 CAR-T 细胞治疗胶质母细胞瘤的探索尚处于起步阶段,但是早期研究结果已证实 CAR-T 细胞疗法具有可行性和安全性,并且获得初步疗效。未来面临挑战众多,例如增加 CAR-T 细胞的浸润程度、优化给药剂量和频率、调节免疫抑制微环境,以及可能最重要的解决胶质母细胞瘤的分子异质性。IL-13R $\alpha$ 2、EGFRv III 以及 HER2 是首次探索 CAR-T 细胞治疗胶质母细胞瘤的 CAR 靶标,目前仅有少数的潜在抗原正用于探索 CAR 靶向疾病,尚待进一步研究。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Suryadevara CM, Verla T, Sanchez-Perez L, Reap EA, Choi BD, Fecci PE, Sampson JH. Immunotherapy for malignant glioma[J]. Surg Neurol Int, 2015, 6:68-77.
- [2] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy[J]. Cancer Discov, 2018, 8:1069-1086.
- [3] Lu YC, Jia L, Zheng Z, Tran E, Robbins PF, Rosenberg SA. Single-cell transcriptome analysis reveals gene signatures associated with T-cell persistence following adoptive cell therapy[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7:1824-1836.
- [4] 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.
- [5] Brown CE, Badie B, Barish ME, Weng L, Ostberg JR, Chang WC, Naranjo A, Starr R, Wagner J, Wright C, Zhai Y, Bading JR, Ressler JA, Portnow J, D'Apuzzo M, Forman SJ, Jensen MC. Bioactivity and safety of IL13R $\alpha$ 2-redredirected chimeric antigen receptor CD8+ T cells in patients with recurrent glioblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21:4062-4072.
- [6] Filley AC, Henriquez M, Dey M. CART immunotherapy: development, success, and translation to malignant gliomas and other solid tumors[J]. Front Oncol, 2018, 8:453.
- [7] Srivastava S, Riddell SR. Engineering CAR-T cells: design concepts[J]. Trends Immunol, 2015, 36:494-502.
- [8] Eshhar Z, Waks T, Bendavid A, Schindler DG. Functional expression of chimeric receptor genes in human T cells[J]. J Immunol Methods, 2001, 248:67-76.
- [9] Adelain M, Brentjens R, Rivibre I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors[J]. Curr Opin Immunol, 2009, 21:215-223.
- [10] Jensen MC, Riddell SR. Designing chimeric antigen receptors to effectively and safely target tumors[J]. Curr Opin Immunol, 2015, 33:9-15.
- [11] Chen D, Yang J. Development of novel antigen receptors for CAR T-cell therapy directed toward solid malignancies[J]. Transl Res, 2017, 187:11-21.
- [12] Jansen T, Tyler B, Mankowski JL, Recinos VR, Pradilla G, Legnani F, Lateralra J, Olivi A. FasL gene knock-down therapy enhances the anti-glioma immune response[J]. Neuro Oncol, 2010, 12:82-489.
- [13] Butte M J, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses[J]. Immunity, 2007, 27:111-122.
- [14] Loontj R. Breakthrough of the year 2013[J]. Science, 2013, 342:1442.
- [15] Ahmed N, Salsman VS, Kew Y, Shaffer D, Powell S, Zhang YJ, Grossman RG, Heslop HE, Gottschalk S. HER2-specific T cells target primary glioblastoma stem cells and induce regression of autologous experimental tumors[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16:474-485.
- [16] Sampson JH, Choi BD, Sanchez-Perez L, Suryadevara CM, Snyder DJ, Flores CT, Schmittling RJ, Nair SK, Reap EA, Norberg PK, Herndon JE 2nd, Kuan CT, Morgan RA, Rosenberg SA, Johnson LA. EGFRv III mCAR-modified T-cell therapy cures mice with established intracerebral glioma and generates host immunity against tumor-antigen loss[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20:972-984.
- [17] Tu M, Wang W, Cai L, Zhu P, Gao Z, Zheng W. IL-13 receptor  $\alpha$ 2 stimulates human glioma cell growth and metastasis through the Src/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Tumour Biol, 2016, 37:14701-14709.
- [18] Brown CE, Starr R, Aguilar B, Shami AF, Martinez C, D'Apuzzo M, Barish ME, Forman SJ, Jensen MC. Stem like tumor-initiating cells isolated from IL13R $\alpha$ 2 expressing gliomas are targeted and killed by IL13-zetakine-redirected T cells[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18:2099-2190.
- [19] Brown CE, Warden CD, Starr R, Deng X, Badie B, Yuan YC, Forman SJ, Barish ME. Glioma IL13R $\alpha$ 2 is associated with mesenchymal signature gene expression and poor patient prognosis[J]. PLoS One, 2013, 8:E77769.
- [20] Jarboe JS, Johnson KR, Choi Y, Lonser RR, Park JK. Expression of interleukin-13 receptor alpha2 in glioblastoma multiforme: implications for targeted therapies[J]. Cancer Res, 2007, 67:7983-7986.
- [21] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, Ostberg JR, Blanchard MS, Kilpatrick J, Simpson J, Kurien A, Priceman SJ, Wang X, Harshbarger TL, D'Apuzzo M, Ressler JA, Jensen MC, Barish ME, Chen M, Portnow J, Forman SJ, Badie B. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. N Engl J Med, 2016, 375:2561-2569.
- [22] Keu KV, Witney TH, Yaghoobi S, Rosenberg J, Kurien A, Magnusson R, Willisam J, Habte F, Wagner JR, Forman S, Brown C, Gambhir SS. Reporter gene imaging of targeted T cell immunotherapy in recurrent glioma[J]. Sci Transl Med, 2017, 9:eaag2196.
- [23] Brown MP, Ebert LM, Gargett T. Clinical chimeric antigen receptor-T cell therapy: a new and promising treatment modality for glioblastoma[J]. Clin Transl Immunology, 2019, 8:E1050.
- [24] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, Bielamowicz K, Kalra M, Landi D, Robertson C, Gray TL, Diouf O, Wakefield A, Ghazi A, Gerken C, Yi Z, Ashoori A, Wu MF, Liu H, Rooney C, Dotti G, Gee A, Su J, Kew Y, Baskin D, Zhang YJ, New P, Grilley B, Stojakovic M, Hicks J, Powell SZ, Brenner MK, Heslop HE, Grossman R, Wels WS, Gottschalk S. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase I dose-escalation trial[J]. JAMA Oncol, 2017, 3:1094-1101.
- [25] Bagley SJ, Desai AS, Linette GP, June CH, O'Rourke DM. CAR T-cell therapy for glioblastoma: recent clinical advances and future challenges[J]. Neuro Oncol, 2018, 20:1429-1438.
- [26] Li G, Wong AJ. EGF receptor variant III as a target antigen for

- tumor immunotherapy [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2008, 7:977-985.
- [27] Morgan RA, Johnson LA, Davis JL, Zheng Z, Woolard KD, Reap EA, Feldman SA, Chinnasamy N, Kuan CT, Song H, Zhang W, Fine HA, Rosenberg SA. Recognition of glioma stem cells by genetically modified T cells targeting EGFRv III and development of adoptive cell therapy for glioma [J]. *Hum Gene Ther*, 2012, 23:1043-1053.
- [28] Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, Ashby L, Mechtler L, Goldlust SA, Iwamoto F, Drappatz J, O'Rourke DM, Wong M, Hamilton MG, Finocchiaro G, Perry J, Wick W, Green J, He Y, Turner CD, Yellin MJ, Keler T, Davis TA, Stupp R, Sampson JH; ACT IV Trial Investigators. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRv III - expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18:1373-1385.
- [29] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrisette JJ, Martinez-Lage M, Brem S, Maloney E, Shen A, Isaacs R, Mohan S, Plesa G, Lacey SF, Navenot JM, Zheng Z, Levine BL, Okada H, June CH, Brogdon JL, Maus MV. A single dose of peripherally infused EGFRv III -directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9:aaa0984.
- [30] Del Vecchio CA, Giacomini CP, Vogel H, Jensen KC, Florio T, Merio A, Pollack JR, Wong AJ. EGFRv III gene rearrangement is an early event in glioblastoma tumorigenesis and expression defines a hierarchy modulated by epigenetic mechanisms [J]. *Oncogene*, 2013, 32:2670-2681.
- [31] Felsberg J, Hentschel B, Kaulich K, Gramatzki D, Zacher A, Malzkorn B, Kamp M, Sabel M, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, Pietsch T, von Deimling A, Loeffler M, Reifenberger G, Weller M; German Glioma Network. Prognostic role of epidermal growth factor receptor variant III (EGFRv III) positivity in EGFR - amplified primary and recurrent glioblastomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23:6846-6855.
- [32] Newick K, O'Brien S, Moon E, Albelda SM. CAR T cell therapy for solid tumors [J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68:139-152.
- [33] Mirzaei R, Sarkar S, Yong VW. T cell exhaustion in glioblastoma: intricacies of immune checkpoints [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38:104-115.
- [34] Hao C, Parney IF, Roa WH, Turner J, Petruk KC, Ramsay DA. Cytokine and cytokine receptor mRNA expression in human glioblastomas: evidence of Th1, Th2 and Th3 cytokine dysregulation [J]. *Acta Neuropathol*, 2002, 103:171-178.
- [35] Wei J, Wu A, Kong LY, Fuller G, Fokt I, Melillo G, Priebe W, Heimberger AB. Hypoxia potentiates glioma - mediated immunosuppression [J]. *PLoS One*, 2011, 6:E16195.
- [36] Qazi MA, Vora P, Venugopal C, Sidhu SS, Moffat J, Swanton C, Singh SK. Intratumoral heterogeneity: pathways to treatment resistance and relapse in human glioblastoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28:1448-1456.
- [37] Aubry M, Tayrac MD, Etcheverry A, Clavreul A, Saikali S, Menei P, Mosser J. From the core to beyond the margin: a genomic picture of glioblastoma intratumor heterogeneity [J]. *Oncotarget*, 2015, 6:12094-12109.
- [38] Drent E, Groen RW, Noort WA, Themeli M, Lammerts van Bueren JJ, Parren PW, Kuball J, Sebestyen Z, Yuan H, de Bruijn J, van de Donk NW, Martens AC, Lokhorst HM, Mutis T. Pre-clinical evaluation of CD38 chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2016, 101:616-625.

(收稿日期:2020-02-12)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(三)

神经肿瘤反应评价

Response Assessment in Neuro-Oncology(RANO)

神经肿瘤免疫治疗反应评价

Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology (iRANO)

生长激素 growth hormone(GH)

实体瘤疗效评价标准

response evaluation criteria in solid tumors(RECIST)

视黄酸激活因子 13 stimulated by retinoic acid 13(STRA13)

噬菌斑形成单位 plaque-forming unit(PFU)

受感染细胞蛋白 infected cell protein(ICP)

受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1

receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1(ROR1)

树突状细胞 dendritic cells(DC)

双螺旋丝蛋白 20 paired helical filament 20(PHF20)

损伤相关分子模式

damaged-associated molecular patterns(DAMP)

糖皮质激素诱发的肿瘤坏死因子受体

glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor(GITR)

糖酵解酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 1

glycolytic enzyme phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (PCK1)

天冬氨酸转氨酶 aspartate aminotransferase(AST)

调节性 B 细胞 regulatory B cell(Breg)

调节性 T 细胞 regulatory T cell(Treg)

同源性磷酸酶-张力蛋白

phosphatase and tensin homologue(PTEN)

<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖 <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose(<sup>18</sup>F-FDG)

外周血单个核细胞

peripheral blood mononuclear cell(PBMC)

无进展生存期 progression free survival(PFS)

细胞程序性死亡蛋白 1

programmed cell death protein 1(PD1)

细胞程序性死亡蛋白配体 1

programmed cell death protein ligand 1(PDL1)

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4

cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4(CTLA-4)

细胞间黏附分子 intercellular adhesion molecular(ICAM)