

嵌合抗原受体修饰 T 细胞在多形性胶质母细胞瘤中的应用及其研究进展

陈瑞, 杨丽, 张小茜, 周洋媚, 王雅丽, 丁燕鹏, 张孟贤
(华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030)

摘要:多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是成人最常见也是恶性程度最高的颅内原发肿瘤,其侵袭性强、进展迅速。尽管现已有标准的手术加放化疗综合治疗策略,但其预后效果仍然不佳。近年来,随着肿瘤免疫治疗的不断探索,越来越多的免疫治疗方法有望应用到胶质瘤患者中。全文将对现兴起的 GBM 疗法——嵌合抗原受体修饰 T 细胞(chimeric antigen receptor engineered T cells, CAR-T)疗法进行详解,并对其应用到临床 GBM 患者存在的问题作一总结。

关键词:多形性胶质母细胞瘤;嵌合抗原受体;免疫治疗

中图分类号:R739.41 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)02-0139-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.02.B012

Progress on Application of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells(CAR-T) Therapy in Glioblastoma

CHEN Rui, YANG Li, ZHANG Xiao-xi, ZHOU Yang-mei, WANG Ya-li, DING Yan-peng, ZHANG Meng-xian

(Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common intracranial primary malignant tumor in adults, and it has the characteristics of strong invasion and rapid progress. Surgery combined with radiotherapy or chemotherapy is the standard therapeutic strategy for GBM, but the outcomes is still poor. In recent years, more and more methods of immunotherapy are applied to glioma patients. In this article we review the application of a newly emerging immunotherapy chimeric antigen receptor engineered T cells(CAR-T therapy) in treatment of GBM patients and related challenges.

Subject words: glioblastoma; chimeric antigen receptor; immunotherapy

目前,术后放疗联合替莫唑胺(TMZ)同步并辅助化疗已成为成人新诊断多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)的标准治疗方案。然而,尽管针对这一恶性肿瘤的研究在不断进步、不断细化,GBM 患者的中位生存期仍然不到 15 个月^[1],因此亟需探索新的、更有效的治疗方法。嵌合抗原受体修饰的 T 细胞疗法(chimeric antigen receptor engineered T cells, CAR-T)是恶性肿瘤免疫治疗的一种新模式,该疗法已在血液系统恶性肿瘤中取得显著疗效,其中尤以治疗白血病的 CD19-CAR-T 疗效最为显著。在胶质瘤领域,目前 CAR-T 的应用还存

在诸多挑战,本文将对其作一综述。

1 CAR-T 简介

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)修饰的 T 细胞免疫疗法是肿瘤过继细胞免疫疗法中最有前景的方案之一,其原理是:利用基因工程修饰 T 淋巴细胞,使其表达嵌合抗原受体,从而识别携带相应抗原的肿瘤细胞,最终以非主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性方式杀伤肿瘤细胞。

1.1 CAR-T 构造

正常 T 细胞成为效应细胞需要经过多信号的活化,其中包括第一信号:TCR 识别 APC 表面的抗原

通信作者:张孟贤,副主任,主任医师,博士后;华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科,湖北省武汉市硚口区解放大道 213 号(430030);E-mail:zhangmx@163.com

收稿日期:2019-05-15; **修回日期:**2019-07-30

肽-MHC 复合物 (p-MHC), 第二信号: T 细胞和抗原呈递细胞间共刺激分子的相互作用 (即 B7/CD28 共刺激信号), 以及第三信号的细胞因子 (如 IL-12 等)^[2]。根据这一原理, CAR 的基础设计中包括一个肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA) 结合区, 一个胞外铰链区, 一个跨膜区和一个胞内信号区。胞外结构由识别 TAA 的单克隆抗体 (mAb) 的 ScFv 片段和铰链组成, ScFv 片段来自免疫球蛋白的轻链和重链, 可以特异性识别抗原^[3], 铰链通常来自 CD8 或者 IgG4, 将抗原识别部分连接到跨膜结构域上^[4]。胞内信号区主要是 TCR 复合物中的 CD3 ζ 结构域——免疫受体酪氨酸基活化模体 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM), 起到胞内信号转导作用 (Figure 1)^[5]。CARs 一旦与 TAA 结合, 即可通过高亲和性的胞内信号区使 T 细胞活化并发挥效应功能^[6]。

将外源 CAR 基因导入 T 细胞使其成功表达于 T 细胞表面, 需要借助特殊的方法, 其中包括病毒法和非病毒法^[7]。在有效导入外源基因后, 需对 CAR-T 细胞进行体外扩增后再回输到患者体内血液系统。

1.2 CAR-T 的更新换代

1989 年, Gross 等^[8]最先提出 CAR 的概念, 这也被认为是第一代 CAR。其结构中只含有一个胞内信号激活受体 CD3 ζ , 而无共刺激分子, 因此导致缺乏长期有效的 T 细胞扩增。之后, Finney 等^[9]将抗原产生的刺激效应与一个共刺激信号分子 (如 CD27、CD28、OX40、ICOS、CD137 或 DAP10 等) 结合^[10], 成为第二代 CAR, 这一结构更有利于活化增殖信号的放大。第三代的 CAR-T 除了抗原产生的刺激效应之外, 加入了两种共刺激信号^[11], 从而能使 T 细胞分泌更多的细胞因子, 提高了 T 细胞的扩增能力和存

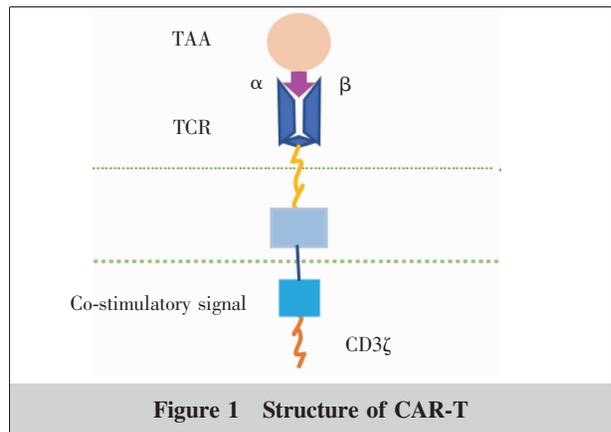


Figure 1 Structure of CAR-T

活时间。然而有研究显示, 第三代 CAR-T 与第二代 CAR-T 相比, 其靶向作用及疗效并没有显著提高^[12]。第四代 CAR 也被称为 TRUCK (T cells redirected for universal cytokine killing), 它在前三代的基础上增加了一个或多个可以编码 CAR 及其启动子的载体, 可在 T 细胞激活时产生高水平的细胞因子 (如 IL-12), 进而招募并活化更多的免疫细胞^[7]。

1.3 CAR-T 的优势

作为一种新型的肿瘤免疫治疗方法, CAR-T 有以下优点: (1) CAR-T 疗法被赋予了一种 MHC 非限制性的识别、活化增殖方式, 因此这种方法具有极低移植物抗宿主的风险。同时, 一个 CAR 的设计可用于所有特异表达该抗原的肿瘤治疗; (2) CAR 不仅可以利用肿瘤蛋白质抗原作为靶点, 碳水化合物、糖脂类非蛋白质抗原都可成为潜在靶点, 这极大地扩大了肿瘤抗原的靶点范围^[13]; (3) 由于 HLA 在某些肿瘤细胞上的表达有所下调, 这些肿瘤细胞可能逃避 TCR 介导的免疫应答, 但是 CAR-T 细胞却仍然有能力根除这些逃逸的肿瘤细胞^[14]。 (4) CAR-T 细胞具有免疫记忆功能, 可长期在体内存活^[15]。

2 CAR-T 在脑胶质瘤中的应用

一直以来, 中枢神经系统 (CNS) 在解剖和生理学上的特殊性致使其被认为是“免疫特免器官”。然而不断有研究证明, CNS 也可以产生一定免疫应答^[16]。这使得 CAR-T 应用到脑胶质瘤成为可能。在 CAR-T 治疗中, 靶向抗原的选择至关重要。对于胶质瘤, 现有研究的和潜在的靶点包括以下几种。

2.1 已有临床试验的靶点

2.1.1 表皮生长因子受体 VIII (EGFRVIII)

表皮生长因子受体 VIII (epidermal growth factor receptor-VIII, EGFRVIII) 在大约 30% 新诊断的 GBM 中特异性高表达, 在一定程度上导致患者预后不良^[17]。最近, 以 EGFRVIII 为靶点治疗 GBM 的 CAR-T 研究中, 研究者筛选出 10 例经过标准治疗后复发的患者作为研究对象, 给他们注射了二代 EGFRVIII-CAR-T。之后, 分别在外周血和大脑中检测到 EGFRVIII-CAR-T 细胞的倍增, 甚至在 T 细胞功能障碍的患者中也检测到了同样的结果。其中唯一 1 例在外周血和原发肿瘤部位未检测到 EGFRVIII-CAR-T 存在的患者,

比其他患者更早地出现了进展。但是研究者们又发现,EGFRⅧ-CAR-T的注入在激活内源T淋巴细胞活化增殖的同时,也导致免疫抑制细胞(FoxP3+Treg细胞等)和免疫抑制分子(PD1,TGFβ,IDO1,TDO和IL-10等)的扩增,这在一定程度上限制了CAR-T的功能,最终计算得到的所有患者OS(overall survival)仅251天。由此说明,以EGFRⅧ为靶点的CAR-T运用到复发的GBM中具有一定可行性,但它与IDO1小分子抑制剂和PD-1/PD-L1抑制剂的联合应用可能是接下来需要研究的课题^[18]。

2.1.2 人类表皮生长因子受体2(HER2)

人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)在GBM中的表达率高达80%,而不在正常神经和胶质细胞中表达^[19]。基于此,Ahmed等^[20]进行了相关的前临床试验,发现:HER2特异性T细胞的激活可以引起T细胞的增殖以及IFN-γ和IL-2的释放,进而杀伤HER2阳性表达的GBM细胞。之后他们又进行了I期临床试验,将构建的二代HER2-CAR-T注射到募集的17例复发GBM患者体内,最终观察到:HER2-CAR-T细胞在血液中虽没有成倍扩增,却可以持续存在超过1年,且未发生任何毒性反应。而且患者的整体中位生存期达到HER2-CAR-T细胞输注后的11.1个月和诊断后的24.5个月,其中有3例病情稳定的患者在最后一次随访时仍存活,且未疾病进展。

2.1.3 白介素13受体α2(IL13Rα2)

白介素13受体α2(IL-13 receptor α2,IL13Rα2)是一种IL-13高亲和受体分子,可以介导单核细胞和肿瘤浸润巨噬细胞产生TGF-β,促进肿瘤的侵袭和转移,并保护肿瘤细胞免受凋亡。有研究者在分析了多个基因表达数据库后得出,IL13Rα2的表达有随着胶质瘤恶性程度的增加而升高的趋势,且生存分析显示,IL13Rα2的过表达预示着患者的不良预后^[22]。Christine E. Brown团队第一次将靶向IL13Rα2的CAR-T运用到复发胶质瘤患者的临床试验(NCT02208362),他们通过多次腔内注射后监测证实:IL13Rα2-CAR-T的注射有瞬时的抗胶质瘤反应,且没有发生严重的治疗相关副反应^[23]。

2.2 潜在靶点

2.2.1 人酪氨酸蛋白激酶受体A2(EphA2)

人酪氨酸蛋白激酶受体A2(ephrin type-A re-

ceptor 2,EphA2)属于酪氨酸激酶蛋白受体亚家族,在U373细胞系的表达量达81%,在GBM原代细胞的表达量为67%~93%^[24],而在正常脑组织中不表达。过表达的EphA2与肿瘤血管生成及肿瘤侵袭转移密切相关,最终导致GBM患者预后不良^[25-26]。有实验显示,当EphA2-CAR-T细胞与EphA2表达阳性的胶质瘤细胞共培养时,可以释放IFN-γ和IL-2,引起肿瘤细胞的溶解并杀伤胶质瘤起始细胞。但是,要将其应用到脑胶质瘤患者尚需进一步的临床试验数据加以验证^[27]。

2.2.2 双唾液酸神经节苷脂(GD2)

双唾液酸神经节苷脂(disialoganglioside,GD2)在GBM中高表达,而在癌旁组织中仅少量存在,因此有希望成为CAR-T的特异性识别位点^[28]。Golinelli等^[29]将GD2特异性的CAR-T结合到携带有肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand,TRAIL)的间充质干细胞(mesenchymal stromal/stem cells,MSCs)上,从而在GD2-CAR-T靶向结合高表达GD2胶质瘤细胞的同时高效递送TRAIL,进一步增强了杀伤肿瘤的作用。

2.2.3 分化抗原簇70(CD70)

分化抗原簇70(cluster of differentiation,CD70)在原发和复发的低级别胶质瘤以及GBM中都存在高表达,而在外周血和正常脑组织中不表达,这使其作为靶点应用到CAR-T成为可能。研究者们首先从基因和蛋白层面验证了CD70的过表达,之后又在异种移植和同源基因的动物模型中证明:CD70-CAR-T可有效识别和杀伤CD70阳性表达的胶质瘤细胞而不产生严重副反应,还可介导癌前趋化因子(如IL-8、趋化因子C-C配体2、C-X-C趋化因子配体2)的产生,从而杀伤免疫抑制细胞和CD8⁺T细胞。此外,根据GTEX Portal筛选的RNA-seq数据分析显示,CD70的过表达与GBM患者的不良预后呈正相关^[30]。这些结果都表明,CD70有可能作为新一代CAR-T治疗的靶点。

2.2.4 自然杀伤组2D蛋白(NKG2D)

自然杀伤组2D蛋白(natural killer group 2D protein,NKG2D)是一种常见的自然杀伤细胞激活受体,它的配体家族包括有MHC I相关蛋白A(MICA)、MICB和UL-16结合蛋白(ULBPI)。在颅内肿瘤中表达量高达90%^[31],但是也常常在人类NK细

胞、NKT 细胞、CD8⁺T 细胞以及某些情况下的 CD4⁺T 细胞中表达^[32]。有研究者将其与一个 10kDa 的适配分子 DNAX 激活蛋白(DAP10)结合,当 NKG2D 和配体相互作用时,胞质中的 DAP10 即充当共刺激信号,进一步促进免疫细胞的激活^[31]。在胶质瘤原位小鼠模型进行的 NKG2D-CAR-T 的临床前实验中,研究者们发现,NKG2D-CAR-T 瘤内注射后,负瘤小鼠的生存期显著延长,且可保护器官免受肿瘤二次种植长达 8 个月。此外,其与放疗具有协同作用,对肿瘤部位的放射可促进 NKG2D-CAR-T 对肿瘤的认识,并提高其活性。尽管 NKG2D 在其他细胞表面的表达可能导致脱靶效应的发生,但是研究者在实验中并没有发现任何毒性反应的发生。这些结果都充分证明 NKG2D-CAR-T 运用到胶质瘤具有可行性,也为其联合放疗提供了有力依据^[33]。

2.2.5 磷酸软骨素蛋白多糖(CSPG4)

磷酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4)是近年来才被发现的一种分子,尽管它在 GBM 领域还没有太多研究,但由于它在其他多种实体瘤的关键作用,Dotti 团队决定将其作为治疗 GBM 的 CAR-T 靶点进行实验验证^[34]。实验发现,在 46 例 GBM 组织样本中,有 31 例呈现出 CSPG4 高表达,仅 1 例样本无 CSPG4 的表达。数据分析显示,CSPG4 的过表达与患者的低生存期显著相关。之后的小鼠模型实验也同样验证了这一结论:10 只注射了 CSPG4-CAR-T 的负瘤小鼠中,有 6 只达到了长达 6 个月的无瘤生存期,且没有发现明显的毒副作用。但也有研究者怀疑:小鼠模型是否能作为人类的完全代替?这一靶点会不会带来人类正常组织的损伤?这些问题还有待进一步前临床试验结果进行验证。

3 CAR-T 应用到脑胶质瘤面临的问题及可能的解决措施

尽管在 B 细胞源性肿瘤中 CAR-T 细胞治疗已经取得了较好疗效,但在实体瘤中 CAR-T 细胞的应用还面临着许多挑战。临床可实施的 CAR-T 必须保证:(1)选择特异性靶点并合理构建 CAR-T 结构;(2)能够穿透肿瘤微环境并准确定位;(3)能够在瘤内长期、持续性扩增;(4)整个过程无正常组织损伤,

无严重毒副作用发生。因此,CAR-T 应用到胶质瘤还面临以下挑战。

3.1 抗原逃逸

抗原逃逸的本质是肿瘤的异质性。针对此,需要探索更多更特异的肿瘤抗原靶点,或者尝试采用多靶点联合构造 CAR-T 结构。在对 GBM 的研究中,已有学者发现,将 HER2 和 IL13R α 2 这两个靶点串联所构造的 CAR-T(TanCAR)能够减轻抗原逃逸并增强抗肿瘤功效^[35]。

3.2 肿瘤微环境

肿瘤微环境是实体瘤在形成过程中,肿瘤细胞产生的免疫抑制分子、免疫抑制性细胞和免疫抑制性细胞因子形成的免疫抑制性微环境。在这种微环境下,肿瘤得以逃避机体的免疫攻击,产生免疫逃逸。因此,需要削弱甚至解除这种微环境,才能进一步提高 CAR-T 的抗肿瘤效应。目前,CAR-T 和 PD-1/PD-L1 抑制剂或 CTLA-4 抗体的联合应用可能成为其解决办法之一^[36-37]。

3.3 脱靶效应(on-target toxicity)

CAR-T 的脱靶意味着对表达相应靶点正常细胞的杀伤。文献报道,有患者在应用 CAR-T 细胞治疗 5 天后死亡,这可能与心、肺等正常组织因表达相应抗原而遭受靶向杀伤作用有关^[38]。因此,还亟需探索更多 GBM 特异性表达的肿瘤抗原。

3.4 毒副作用

除一般的免疫副反应如感染、发热、乏力外,还有一些严重的毒性反应包括:CAR-T 治疗过程中的细胞因子释放综合症(cytokine release syndrome, CRS)和肿瘤溶解综合症(Tumorlysis syndrome, TLS)。CRS 与 CAR 的结构、肿瘤负荷和基因多态性相关,可通过设计安全的 CAR-T 结构或限制一次性输注 CAR-T 的量来降低其发生风险^[39]。TLS 是大量的肿瘤细胞被破坏、裂解,释放出裂解产物所导致的临床综合征,一般发生在治疗一周左右,因此要严密监控患者生命体征和水电解质的代谢情况,并及时预防处理^[6]。

4 小结与展望

CAR-T 的出现为实体瘤的治愈带来希望,但是,如何让其发挥效应仍是目前亟需解决的问题。除

了规避不良反应之外,还需要探索新的 CAR-T 治疗模式(如新兴的 NK 型 CAR-T 治疗)或是找到其与传统治疗方式结合的最优解。在 GBM 的 CAR-T 治疗中,可以考虑导入自杀基因或功能增强基因,以此在可控的条件下增强抗肿瘤效应;或是构造表达嵌合特异抗原受体的病毒(如 EBV、CMV)特异性 CTL——即 CAR-CTL 模式,以此达到 T 细胞持续活化增殖^[28];亦或是将 CAR-T 治疗与传统的放化疗、靶向治疗以及新兴的免疫抑制剂治疗进行联合,找到最佳的综合治疗模式。

参考文献:

- [1] Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(10):1985-1996.
- [2] Germain RN. Will systems biology deliver its promise and contribute to the development of new or improved vaccines? what really constitutes the study of "Systems Biology" and how might such an approach facilitate vaccine design[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(8):pii:a033308.
- [3] Cooper LJ, Kalos M, Lewinsohn DA, et al. Transfer of specificity for human immunodeficiency virus type 1 into primary human T lymphocytes by introduction of T-cell receptor genes[J]. *J Virol*, 2000, 74(17):8207-8212.
- [4] Li D, Zou ZY. Selection of the target antigens in treatment of malignant solid tumor by chimeric antigen receptor-modified T cell[J]. *Journal of Practical Diagnosis and Therapy*, 2018, 32(6):615-617.[李东, 邹征云. 嵌合抗原受体修饰 T 细胞治疗恶性实体瘤靶向抗原的选择 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(6):615-617.]
- [5] Han S, Latchoumanin O, Wu G, et al. Recent clinical trials utilizing chimeric antigen receptor T cells therapies against solid tumors[J]. *Cancer Lett*, 2017, 390:188-200.
- [6] Zhao LD, Gao QL. Research progress of CAR T-cell in tumor therapy[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2015, (3):190-194.[赵玲娣, 高全立. CAR-T 细胞在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, (3):190-194.]
- [7] Rong B, Yuan Y, Wu C. Advances in CAR-T cell immunotherapy [J]. *Cardiovascular Disease Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine*, 2018, 6(30):8-10, 12.[荣斌, 原野, 吴纯启, 等. CAR-T 细胞免疫疗法的研究进展 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(30):8-10, 12.]
- [8] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(24):10024-10028.
- [9] Finney HM, Lawson ADG. Chimeric cytoplasmic signalling molecules derived from CD137[P]. US patent application, 2003, 101399, 364.
- [10] Davila ML, Brentjens R, Wang X, et al. How do CARs work? Early insights from recent clinical studies targeting CD19[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(9):1577-1583.
- [11] Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(4):388-398.
- [12] Savoldo B, Ramos CA, 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.
- [13] Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making [J]. *Blood Reviews*, 2016, 30(3):157-167.
- [14] Seliger B. Different regulation of MHC Class I antigen processing components in human tumors[J]. *J Immunotoxicol*, 2008, 5(4):361-367.
- [15] Yao C, Qian C. Opportunities and challenges of CAR-T cell for tumor therapy[J]. *Chin J Cancer Biother*, 2017, 24(1):6-11.[姚超, 钱程. CAR-T 细胞在肿瘤治疗中的机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(1):6-11.]
- [16] McGranahan T, Li G, Nagpal S. History and current state of immunotherapy in glioma and brain metastasis [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(5):347-368.
- [17] Padfield E, Ellis HP, Kurian KM. Current therapeutic advances targeting EGFR and EGFRv III in glioblastoma[J]. *Front Oncol*, 2015, 5:5.
- [18] O'Rourke DM, Nasrallah MP, 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]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(399):pii:eaaa0984.
- [19] Liu G, Ying H, Zeng G, et al. HER-2, gp100, and MAGE-1 are expressed in human glioblastoma and recognized by cytotoxic T cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(14):4980-4986.
- [20] Ahmed N, Salsman VS, Kew Y, et al. HER2-specific T cells target primary glioblastoma stem cells and induce regression of autologous experimental tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2):474-485.
- [21] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8):1094.

- [22] Brown CE, WCSR. Glioma IL13R α 2 is associated with mesenchymal signature gene expression and poor patient prognosis[J]. PLoS One, 2013, 10(8):e77769.
- [23] Brown CE, Badie B, Barish ME, et al. Bioactivity and safety of IL13R 2-redirectioned chimeric antigen receptor CD8+ T cells in patients with recurrent glioblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(18):4062–4072.
- [24] Hegde M, Corder A, Chow KK, et al. Combinational targeting offsets antigen escape and enhances effector functions of adoptively transferred T Cells in glioblastoma[J]. Mol Therapy, 2013, 21(11):2087–2101.
- [25] Miao H, Li D, Mukherjee A, et al. EphA2 mediates ligand-dependent inhibition and ligand-independent promotion of cell migration and invasion via a reciprocal regulatory loop with Akt[J]. Cancer Cell, 2009, 16(1):9–20.
- [26] Cheng N, Brantley DM, Liu H, et al. Blockade of EphA receptor tyrosine kinase activation inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced angiogenesis [J]. Mol Cancer Res, 2002, 1(1):2–11.
- [27] Chow KK, Naik S, Kakarla S, et al. T cells redirected to EphA2 for the immunotherapy of glioblastoma [J]. Mol Ther, 2013, 21(3):629–637.
- [28] Pule MA, Savoldo B, Myers GD, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma[J]. Nat Med, 2008, 14(11):1264–1270.
- [29] Golinelli G, Grisendi G, Prapa M, et al. Targeting GD2-positive glioblastoma by chimeric antigen receptor empowered mesenchymal progenitors [J]. Cancer Gene Ther, 2018 Nov 22. [Epub ahead of print]
- [30] Jin L, Ge H, Long Y, et al. CD70, a novel target of CAR T-cell therapy for gliomas [J]. Neuro Oncol, 2018, 20(1):55–65.
- [31] Demoulin B, Cook WJ, Murad J, et al. Exploiting natural killer group 2D receptors for CAR T-cell therapy [J]. Future Oncol, 2017, 13(18):1593–1605.
- [32] Lanier LL. NKG2D receptor and its ligands in host defense[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(6):575–82.
- [33] Weiss T, Weller M, Guckenberger M, et al. NKG2D-based CAR T cells and radiotherapy exert synergistic efficacy in glioblastoma[J]. Cancer Res, 2018, 78(4):1031–1043.
- [34] CSPG4 Shows Promise for glioblastoma CAR T therapy[J]. Cancer Discov, 2018, 8(5):524–525.
- [35] Hegde M, Mukherjee M, Grada Z, et al. Tandem CAR T cells targeting HER2 and IL13R α 2 mitigate tumor antigen escape[J]. J Clin Invest, 2016, 126(8):3036–3052.
- [36] Weant MP, Jesús CM, Yerram P. Immunotherapy in gliomas [J]. Semin Oncol Nurs, 2018, 34(5):501–512.
- [37] Mildnerberger I, Bunse L, Ochs K, et al. The promises of immunotherapy in gliomas [J]. Curr Opin Neurol, 2017, 30(6):650–658.
- [38] Morgan RA, Yang JC, 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.
- [39] Xu XJ, Tang YM. Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells[J]. Cancer Lett, 2014, 343(2):172–178.