

· 国家自然科学基金进展综述 ·

过继性 T 细胞治疗在非小细胞肺癌中的研究进展*

颜次慧 任秀宝

摘要 T 细胞是获得性抗肿瘤免疫的重要细胞亚群,但肿瘤组织中的 T 细胞数量少,且处于免疫抑制甚至耗竭状态,这是导致肿瘤免疫逃逸和免疫检查点抑制剂等抗肿瘤免疫治疗效果不佳的重要原因。过继性 T 细胞治疗主要包括肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)、嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)、T 细胞受体工程化 T 细胞 (T-cell receptor engineering T cell, TCR-T) 治疗,其通过体外筛选扩增富集肿瘤特异性 T 细胞或通过基因改造赋予 T 细胞新的抗原特异性 (CAR-T、TCR-T),有效克服了肿瘤浸润 T 细胞不足的缺陷。虽然过继性 T 细胞治疗在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中的研究起步较晚,但已显示治疗的安全可行性和初步抗肿瘤效果,值得进一步深入研究。本文将对 TILs、CAR-T、TCR-T 的原理、培养方法、生物学特征以及在 NSCLC 治疗中的研究进展进行综述,以期优化临床研究设计和开展新型 NSCLC 免疫治疗提供新思路。

关键词 过继性 T 细胞 非小细胞肺癌 肿瘤浸润淋巴细胞 嵌合抗原受体 T 细胞 T 细胞受体工程化 T 细胞

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220632

Research progress of adoptive T-cell therapy for non-small cell lung cancer

Cihui Yan, Xiubao Ren

Correspondence to: Xiubao Ren; E-mail: renxiubao@tjmuch.com

Department of Biotherapy, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, Tianjin 300060, China

This work was supported by the National natural Science Foundation of China (No. 81972772, No. U20A20375)

Abstract T cells play a vital role in adaptive anti-tumor immunity. However, infiltration of T cells into tumor tissues is limited. Even when infiltration occurs, the T cell activity is inhibited or even exhausted. The lack of activation of these T cells contributes to tumor immune escape and results in poor efficiency of anti-tumor immunotherapy, such as checkpoint inhibitors. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T), and T-cell receptor engineering T cell (TCR-T) are the three main types of adoptive T-cell therapy strategies. In preparing adoptive T cells, tumor-reactive T cells are selected, amplified, and enriched for TILs, or tumor-specificity is modified using gene engineering methods for CAR-T and TCR-T. These adoptive T cells could overcome the deficiencies associated with tumor infiltrating T cells. Although the study of adoptive T-cell therapy has been relatively late in non-small cell lung cancer (NSCLC), preliminary results from clinical trials suggest a potential anti-tumor effect, which warrants further study. In this review, we summarize the principles, culture methods, and biological characteristics of adoptive T-cell therapy. We also describe the latest progress in the treatment of NSCLC. The aim is to provide new ideas for clinical research design and immunotherapy in NSCLC.

Keywords: adoptive T-cell therapy, non-small cell lung cancer (NSCLC), tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T), T-cell receptor engineering T cell (TCR-T)

T 细胞是获得性抗肿瘤免疫的重要细胞亚群。T 细胞通过其表面的 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 特异性识别主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子与肿瘤抗原形成的 MHC-抗原肽复合物 (peptide-MHC complex, pMHC), 启动针对肿瘤细胞的特异性杀伤功能。TCR 包括 $\alpha\beta$

和 $\gamma\delta$ 两种异源二聚体,其中 TCR $\alpha\beta$ 占 TCR 总量的 95% 以上。TCR 以非共价键与 CD3 二聚体 CD3 $\gamma\epsilon$ 、CD3 $\delta\epsilon$ 和 CD3 $\zeta\zeta$ 形成 TCR-CD3 复合物。通过 CD3 亚基的免疫受体酪氨酸激活基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM), TCR 活化信号向下游传递, T 细胞活化、增殖,并分泌炎症因子 (IL-2、

作者单位:天津医科大学肿瘤医院生物技术研究室,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室(天津市300060)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81972772, U20A20375)资助

通信作者:任秀宝 renxiubao@tjmuch.com

TNF- α 、IFN- γ)、杀伤因子(穿孔素、颗粒酶)以及死亡配体(TNF 相关凋亡诱导配体 TRAIL 和 FasL),从而导致肿瘤细胞裂解死亡,并引发旁观者免疫反应。然而,肿瘤往往处于免疫逃逸状态。这种状态,一方面是由于具有肿瘤特异性识别能力的 T 细胞无法浸润至肿瘤内部(冷肿瘤);另一方面是即使 T 细胞进入肿瘤内部,由于 TCR 信号的反复刺激和免疫抑制微环境的影响,导致 T 细胞免疫检查点等免疫抑制分子的表达升高,分泌细胞因子的功能下降,细胞走向耗竭^[1]。免疫检查点抑制剂能够逆转耗竭 T 细胞前体细胞,使其再次活化发挥抗肿瘤免疫功能,但对少数肿瘤患者有效。寻找提高 T 细胞数量、增强其抗肿瘤功能的新型免疫治疗方法是目前抗肿瘤免疫治疗研究的难点与热点。

过继性 T 细胞免疫治疗通过体外富集、扩增肿瘤特异性 T 细胞,将其回输至自体患者体内,以达杀伤肿瘤的目的。扩增的 T 细胞既可来自于肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs),也可来自经基因改造的外周血 T 细胞,如嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)、T 细胞受体工程化 T 细胞(T-cell receptor engineering T cell, TCR-T)。过继性 T 细胞治疗最早应用于同种异体造血干细胞移植治疗白血病,能够显著降低患者复发率。自 1998 年开展 TILs 治疗转移性恶性黑色素瘤的临床研究,2006 年以黑色素瘤抗原-1(melanoma antigen recognized by T cells 1, MART-1)作为靶抗原的 TCR-T 用于恶性黑色素瘤治疗。2008 年,以 CD20 作为靶标的 CAR-T 在惰性 B 细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤治疗

中显现潜在治疗效果。近年来,在消化道肿瘤、脑胶质瘤等实体肿瘤中报道了过继性 T 细胞疗法^[2-3]。多项过继性 T 细胞治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床试验也正在招募或开展当中。本文将对 TILs、CAR-T、TCR-T 细胞治疗 NSCLC 的最新进展进行综述,重点阐述各种治疗方法面临的挑战和今后潜在发展策略,以为优化临床研究和开展新型 NSCLC 免疫治疗提供思路。

1 过继性 T 细胞的生物学特征

1.1 TILs

TILs 是存在于肿瘤微环境中的异质性免疫细胞群体。在免疫抑制的肿瘤微环境中,抗原提呈细胞难以浸润至肿瘤组织内部,而且肿瘤细胞 MHC-I 分子表达缺失,造成肿瘤抗原提呈受抑,TILs 难以激活。即使肿瘤抗原被提呈至 T 细胞,由于 PD-1、TIM3 等免疫检查点分子表达上调诱导了免疫抑制信号,TILs 仍不能被有效活化,或是在刚活化后即发生活化诱导的细胞凋亡,或向耗竭转变^[1]。TILs 包含的肿瘤特异性 T 细胞比例远高于外周血等其他非肿瘤组织,TILs 具有多克隆型,且更大比例的靶向主干(truncal)新抗原,是理想的过继性 T 细胞治疗的细胞来源^[4]。TILs 一旦脱离免疫抑制微环境,在 TCR 活化信号与细胞因子的联合作用下,可大量扩增至 10^{10} ,满足临床细胞回输的要求^[5]。TILs 扩增方案主要包括 3 个步骤:1) 使用高浓度 IL-2 从肿瘤组织中富集 TILs; 2) 鉴定筛选肿瘤特异性反应的 TILs; 3) 快速大量扩增筛选后的 TILs(图 1)。整个 TILs 分离扩增过程需要 6~8 周。

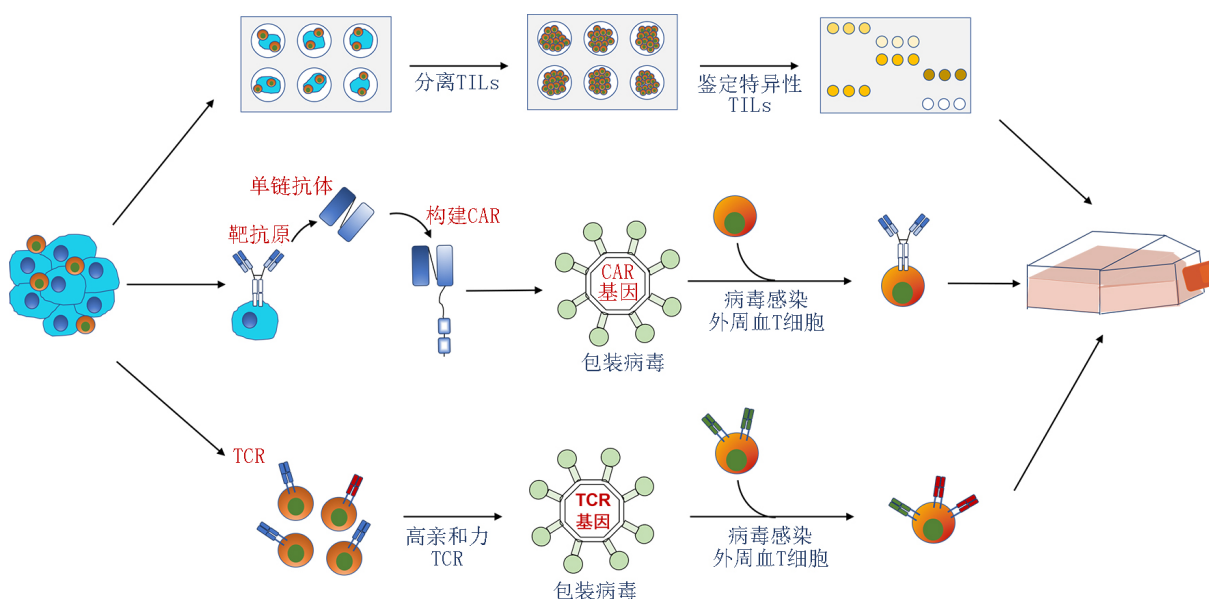


图 1 过继性 T 细胞制备流程

1.2 CAR-T

CAR-T 是经基因改造使特异性抗原识别特征改

变的 T 细胞。CAR-T 细胞无 MHC 限制性,拓宽了基因改造 T 细胞的应用范围。CARs 是一段合成的融合

蛋白,由胞外靶抗原结合域、铰链区、跨膜结合域、胞内信号转导结构域 4 部分构成。胞外靶抗原结合域由抗原特异性单克隆抗体 scFv (重链和轻链可变区通过柔性接头连接构成的单链可变片段) 构成。ScFv 与抗原表位的亲和力特征是影响 CAR 识别抗原、激活 T 细胞的重要指标。铰链区位于胞外,为来源于免疫球蛋白、CD28、CD8 的多肽片段,其功能是克服空间位阻,以利于 scFv 与抗原表位结合。跨膜结合域的作用是将 CAR 锚定在 T 细胞膜上,也影响 CAR 表达水平、稳定性及胞内信号转导。胞内信号转导结构域在 CAR 结合抗原表位时直接启动 T 细胞活化。

CAR-T 的发展过程伴随着 CARs 胞内区结构的不断改进与优化(图 2)。第一代 CARs 的胞内区仅包含 CD3 ζ 链,增殖活性低,细胞毒性作用持续时间短。为克服这此缺点,第二和三代 CARs 在胞内区增加了

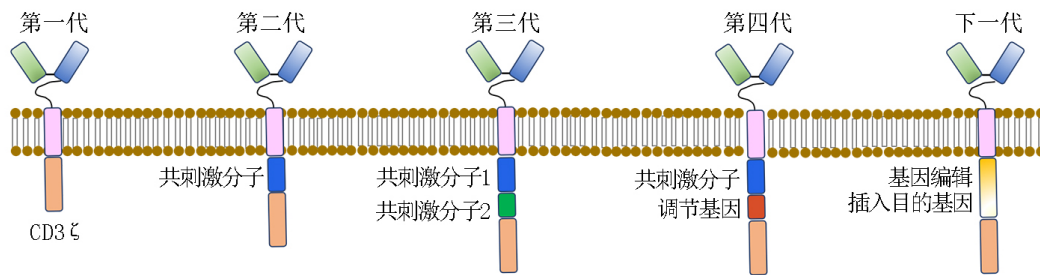


图 2 CAR 构建发展过程

1.3 TCR-T

TCR-T 的制备过程包括: 鉴定筛选具有良好抗肿瘤反应的 T 细胞, 克隆其 TCR, 并插入逆转录或慢病毒载体, 利用病毒感染待回输患者的外周血 T 细胞, 扩增 T 细胞, 进行回输。肿瘤相关抗原包括组织分化抗原 (tumor associated antigen, TAAs)、癌症-睾丸抗原 (cancer-testis antigens, CTAs)、基因突变产生的肿瘤新抗原 (neoantigens)、病毒抗原、表观改变的抗原以及存在于非转化的肿瘤血管和间质的抗原。肿瘤新抗原仅在肿瘤中表达, CTAs 在特定肿瘤中表达, 且只在睾丸、胎盘等少数免疫豁免的正常组织中表达。因此, 肿瘤新抗原和 CTAs 又称为肿瘤特异性抗原 (tumor specific antigens, TSAs)。

TAAs 是早期最常用使用的 TCR-T 靶抗原, 如癌胚抗原 (CEA), 黑色素细胞分化抗原 PMEL (gp100)、MART-1、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白 1 和 2 等。但由于 TAAs 也在正常组织中少量表达, 因此在发挥抗肿瘤作用的同时往往导致脱靶效应。NY-ESO-1 属于 CTAs, 其在多种肿瘤组织中表达, 正常组织中仅有睾丸组织表达, 是肿瘤免疫治疗的理想靶抗原。与以 TAAs 作为靶标的 TCR-T 比较, NY-ESO-1-TCR-T 治疗导致的严重不良反应发生率显著降低, NY-

1 或 2 个共刺激分子 (CD28、4-1BB、ICOS、CD27、OX40 和 DAP10)^[6]。第四代 CARs 旨在对 CAR-T 进行调节, 如增加自杀基因以减少肿瘤清除后 CAR-T 细胞对正常组织的损伤, 或增加诱导 IL-12、IL-15 等细胞因子生成的基因, 以增强 CAR-T 的杀伤功能和体内长期生存能力^[7]。随着传统 CRISPR-Cas9 系统以及新型编辑方法在 CARs 设计中的应用, 下一代 CARs 将更加精准地将治疗和调控基因插入至特定基因位点, 生产更加安全、有效、生存持久、以及应用通用型的 CAR-T^[8]。目前临床获批以及临床试验中应用最多的为第二代 CARs, 少量第三代 CARs 也已进入临床研究阶段。2017 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准首个 CAR-T 细胞疗法。2021 年, 中国相继批准 2 款针对 CD19 抗原的 CAR-T 疗法。

ESO-1 已成为目前 TCR-T 临床研究最常用的靶抗原之一^[9]。

TILs 来自肿瘤组织的多克隆型 T 细胞群体, CAR-T 和 TCR-T 的抗原特异性来自基因改造, 三者密切相关, 针对 TILs 新抗原和特异性克隆型的筛选为开展 CAR-T 和 TCR-T 的研究奠定了坚实基础。

2 过继性 T 细胞治疗在 NSCLC 中的临床应用

2.1 TILs

根据 NSCLC 肿瘤与间质部位 TILs 的分布密度, 将 NSCLC 的免疫亚型分为炎症型、免疫豁免型、免疫沙漠型 3 类, 分别占 44.0%、37.1%、18.9%^[10]。NSCLC 的 TILs 中包含肿瘤特异性 T 细胞^[11]。NSCLC 患者肿瘤取材较为方便可行。31%~40% 的晚期 NSCLC 患者可能发生锁骨上转移, 40% 以上的患者可能发生胸膜转移, 通过穿刺或胸腔镜即可获得肿瘤组织。而且, 65% 的晚期 NSCLC 患者肺 CO 弥散容量 $\geq 50\%$, 能够耐受 TILs 回输前的非骨髓性淋巴细胞清除预处理以及回输中和之后的高剂量 IL-2 持续给药。以上条件为 TILs 应用于 NSCLC 治疗提供了前提条件。

目前, TILs 应用于 NSCLC 治疗的研究较少, 已在 Clinicaltrial.gov 注册的临床研究包括: NC

T03215810、NCT03903887、NCT02133196、NCT04614103、NCT03645928、NCT04919616。一项晚期 NSCLC 患者在 nivolumab 单药治疗进展后接受 TILs 联合 nivolumab 的 1b 期单臂临床研究(NCT03215810)，共纳入 20 例患者，严重不良反应发生率低于 17%，13 例患者可进行疗效评估(客观反应 3 例)，共 11 例患者肿瘤负荷下降，中位最佳肿瘤缩小率 35%^[12]。TILs 中存在识别肿瘤突变的特异性 T 细胞，且此特异性 T 细胞在对治疗反应的患者来源的 TILs 中比例较高；TILs 回输后，特异性 T 细胞在外周血的比例增加，且可长期存在^[12]。回输“年轻”状态 TILs 可提高抗肿瘤疗效，但对 NSCLC 的作用尚待研究。以上结果表明 TILs 联合 PD-1 抗体治疗晚期 NSCLC 的可行性，显示潜在抗肿瘤作用，有望成为转移性肺癌的治疗新策略。

2.2 CAR-T

CARs 以 MHC 非限制性的方式识别表面抗原，除表面抗原外，CARs 还能识别糖类和糖脂。将条件性调控信号活化和清除 CARs 的反应元件加入 CARs 结构中可在保证 CAR-T 疗效的同时降低不良反应的发生。针对 CD19 的 CAR-T 已在血液肿瘤中取得成功，但 CAR-T 治疗实体肿瘤仍面临挑战。

目前处于肺癌 CAR-T 细胞基础研究和临床试验阶段的靶抗原包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、间皮素(mesothelin, MSLN)、前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)、黏蛋白 1(mucin 1, MUC1)、CEA、酪氨酸激酶样孤儿受体 1(receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1)、PD-L1 和 CD80/CD86。EGFR 属于生长因子受体酪氨酸激酶 ErbB 家族成员。EGFR 在 NSCLC 原发肿瘤和转移灶中高表达，是抗体依赖的免疫治疗的重要靶点。在一项二代 EGFR-CAR-T 治疗复发和难治 EGFR 阳性 NSCLC 患者的 I 期临床研究(NCT01869166)中，共入组 11 例患者，所有患者未发生严重不良反应，并均进行了疗效评价，其中 2 例部分缓解和 5 例疾病稳定患者维持时间达 2~8 个月^[13]。基因修饰 T 细胞多采用逆转录或慢病毒感染的形式将外源基因插入 T 细胞基因组中。在一项利用 PiggyBac(PB)转座子制备 EGFR-CAR-T 的 I 期临床研究(NCT03182816)中，共纳入 9 例 EGFR 阳性的晚期复发或难治性 NSCLC 患者，中位无病生存和总生存时间分别为 7.13 个月和 15.63 个月，结果表明经 PB 转座子系统修饰改造 EGFR-CAR-T 细胞治疗 EGFR 阳性 NSCLC 患者安全可行，值得进一步研究^[14]。HER2 也是 CAR-T 肺癌

治疗的潜在靶点，但 1 例个案报道结肠癌转移至肺和肝脏患者在接受 HER2-CAR-T 回输 15 min 内发生呼吸窘迫症，与正常肺上皮表达 HER2 相关^[15]。MSLN 是细胞黏附糖蛋白，促进肿瘤侵袭转移。MSLN 在 60% 的肺腺癌中表达，但不表达于正常肺组织^[16]。在一项 MSLN-CAR-T 治疗晚期恶性肿瘤的 I 期临床研究(NCT01583686)中，纳入肺癌、胰腺癌、恶性间皮瘤、宫颈癌和卵巢癌患者共 15 例，严重不良发生率为 40% (6/15)，1 例维持疾病稳定达 3.5 个月。多项 MSLN-CAR-T 治疗肺癌的临床研究(NCT02414269、NCT-02580747)正在进行中。MUC1 为跨膜糖蛋白，PSCA 为糖基磷脂酰肌醇锚定细胞表面蛋白，两者均在 NSCLC 中高表达。针对 PSCA 联合 MUC1 的 CAR-T 治疗 NSCLC PDX 小鼠模型，显示协同抗肿瘤作用^[17]。目前尚无两者临床研究结果的报道。CD80/CD86 与 CTLA4 结合阻断 T 细胞活化，CD80/CD86 在肺癌细胞中表达，是解除 T 细胞早期活化抑制的理想靶分子。然而，CD80/CD86 也表达于免疫细胞。因此，使用靶向 CD80/CD86 的 CAR-T 可能导致自体免疫损伤。

2.3 TCR-T

目前，TCR-T 临床治疗研究涉及的肿瘤包括肺癌、宫颈癌、鼻咽癌、头颈部肿瘤、乳腺癌、尿路上皮癌等。作为靶蛋白的肿瘤相关靶抗原包括 MAGE-A4、NY-ESO-1、KK-LC-1 等，针对病毒相关肿瘤的治疗多采用 EBV、HPV E7 和 E6 抗原。

NY-ESO-1 免疫原性高且表达特异，是肺癌 TCR-T 治疗研究最多的靶抗原。NY-ESO-1 在 NSCLC 中的表达率为 11.8%~28.1%，且远处转移和 III~IV 期患者肿瘤组织 NY-ESO-1 的表达高于非远处转移和 I~II 早期患者^[18]。一项研究招募了 4 例 HLA-A2 阳性转移 NSCLC 患者，肿瘤组织均表达 NY-ESO-1，接受非骨髓性淋巴细胞清除预处理后回输 NY-ESO-1 特异性 HLA-A2 的 TCR-T，并皮下注射 IL-2 维持 14 天，患者耐受良好，未出现严重不良反应，2 例患者对治疗有反应(NCT02457650)^[19]。其他 TCR-T 治疗 NSCLC 的临床研究正在进行中(NCT03029273、NCT02588612、NCT03778814、NCT04639245、NCT05194735、NCT03970382)。

TILs、CAR-T、TCR-T 治疗 NSCLC 各具优势。在临床及转化研究中，需深入探索疗效与不良反应发生的预测标记物，筛选患者进行适合的过继性 T 细胞治疗，以达最佳疗效。

3 过继性 T 细胞治疗的困境与未来方向

CAR-T 和 TCR-T 均以特定抗原为靶点，可能造成脱靶效应及严重不良反应发生，而且不同瘤种间和肿瘤内部的异质性、免疫编辑和抗原逃逸机制往往导

致针对单一靶标治疗效果差。CAR-T 的肿瘤浸润能力较差,难以进入实体肿瘤内部发挥功能。CAR-T 引起的细胞因子释放综合征(cytokine-release syndrome, CRS)、神经毒性和严重感染可能危及生命^[20]。TCR-T 的内源性 TCR α 、 β 链竞争外源 TCR,使具有肿瘤特异性的外源 TCR 在 T 细胞表面的表达量较低, T 细胞难以有效活化^[21]。今后的研究将重点聚焦在选择新因子扩增 TILs、利用高通量测序鉴定、筛选肿瘤新抗原特异性 TILs;寻找最佳 CAR-T 和 TCR-T 靶抗原、动态监测靶抗原表达、优化外源基因表达;过继性 T 细胞联合免疫调节因子等方面。

4 结语与展望

虽然过继性 T 细胞在 NSCLC 治疗中的研究起步较晚,但临床研究结果显示了初步疗效和潜在治疗前景。未来过继性 T 细胞治疗将向个体化、精准化和新型联合治疗方向发展,以期在提高疗效的同时避免脱靶效应和严重不良反应发生,使过继性 T 细胞真正成为治疗 NSCLC 的有利工具。

参考文献

- [1] Blank CU, Haining WN, Held W, et al. Defining 'T cell exhaustion' [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(11):665-674.
- [2] Choi BD, Maus MV, June CH, et al. Immunotherapy for glioblastoma: adoptive T-cell strategies[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2042-2048.
- [3] Mandriani B, Pelle' E, Pezzicoli G, et al. Adoptive T-cell immunotherapy in digestive tract malignancies: current challenges and future perspectives[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 100:102288.
- [4] Lowery FJ, Krishna S, Yossef R, et al. Molecular signatures of anti-tumor neoantigen-reactive T cells from metastatic human cancers[J]. *Science*, 2022, 375(6583):877-884.
- [5] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230):62-68.
- [6] Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11):715-727.
- [7] Zhang ZC, Miao LL, Ren ZJ, et al. Gene-edited interleukin CAR-T cells therapy in the treatment of malignancies: present and future[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:718686.
- [8] Dimitri A, Herbst F, Fraietta JA. Engineering the next-generation of CAR T-cells with CRISPR-Cas9 gene editing[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):78.
- [9] D'Angelo SP, Melchiori L, Merchant MS, et al. Antitumor activity associated with prolonged persistence of adoptively transferred NY-ESO-1^{C259} T cells in synovial sarcoma[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8):944-957.
- [10] Park S, Ock CY, Kim H, et al. Artificial intelligence-powered spatial analysis of tumor-infiltrating lymphocytes as complementary biomarker for immune checkpoint inhibition in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022:JCO2102010.
- [11] Novellino L, Castelli C, Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells: March 2004 update[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(3):187-207.
- [12] Creelan BC, Wang C, Teer JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8):1410-1418.
- [13] Feng KC, Guo YL, Dai HR, 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.
- [14] Zhang YJ, Zhang ZW, Ding YM, et al. Phase I clinical trial of EGFR-specific CAR-T cells generated by the piggyBac transposon system in advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(12):3725-3734.
- [15] 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.
- [16] Kachala SS, Bograd AJ, Villena-Vargas J, et al. Mesothelin overexpression is a marker of tumor aggressiveness and is associated with reduced recurrence-free and overall survival in early-stage lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4):1020-1028.
- [17] Wei XR, Lai YX, Li J, et al. PSCA and MUC₁ in non-small-cell lung cancer as targets of chimeric antigen receptor T cells[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(3):e1284722.
- [18] Gjerstorff MF, Pøhl M, Olsen KE, et al. Analysis of GAGE, NY-ESO-1 and SP17 cancer/testis antigen expression in early stage non-small cell lung carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:466.
- [19] Xia Y, Tian XP, Wang JT, et al. Treatment of metastatic non-small cell lung cancer with NY-ESO-1 specific TCR engineered-T cells in a phase I clinical trial: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(6):6998-7007.
- [20] Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies[J]. *Cell*, 2020, 183(1):126-142.
- [21] Manfredi F, Cianciotti BC, Potenza A, et al. TCR redirected T cells for cancer treatment: achievements, hurdles, and goals[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1689.

(2022-04-26 收稿)

(编辑:范娟 校对:张俚)



作者简介

颜次慧 专业方向为肿瘤免疫治疗基础与临床转化研究。

E-mail: cihuiyan@tmu.edu.cn