

多发性骨髓瘤的 CAR-T 细胞治疗现状

吴晓菲 王雅丹 胡豫

Advances in CAR-T therapy for patients with multiple myeloma Wu Xiaofei, Wang Yadan, Hu Yu

Corresponding author: Hu Yu, Department of Hematology, Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China. Email: dr_huyu@126.com

多发性骨髓瘤(MM)是骨髓恶性浆细胞克隆增殖性疾病,导致骨髓造血受抑和溶骨性疾病。尽管应用传统化疗和造血干细胞移植以及靶向性药物治疗骨髓瘤,MM 仍然不能完全治愈。其中一个重要原因就是随着疾病进展而出现的免疫缺陷和免疫耐受。天然免疫系统中,MM 患者 NK 细胞的细胞毒性和免疫调节功能都受到削弱^[1],肿瘤相关性巨噬细胞被激活并分泌炎症因子如 TNF- α 、IL-6 等促进 MM 细胞生长^[2]。MM 患者中的抗原提呈细胞树突细胞吞噬细菌和抗原提呈能力下降,不能被肿瘤抗原有效刺激并上调 T 细胞活化的共刺激信号分子^[3]。获得性免疫系统中,MM 患者的 T 细胞和 B 细胞的功能都被削弱,MM 细胞和 MM 来源的骨髓基质细胞促使 Treg/Th17 平衡向 Th17 漂移,而 Th17 细胞具有免疫抑制功能并能促进肿瘤生长^[4]。T 细胞治疗能有效杀伤肿瘤细胞,分泌大量促炎细胞因子从而改善 MM 患者的免疫功能。

基因工程技术处理的 T 细胞将肿瘤抗体特异性识别和共刺激信号结合,具有非 MHC 依赖性的肿瘤抗原特异性识别、增殖和杀伤能力。近年来,MM 抗原特异性的嵌合抗原受体修饰的 T 细胞(chimeric antigen receptor, CAR-T 细胞)研究也陆续开展并获得初步成效。CAR-T 细胞治疗成为有效治疗 MM 的新方案。

一、CAR-T 细胞的结构和功能

嵌合抗原受体由胞外抗原结合区[来源于单克隆抗体的轻链(VL)和重链(VH)组成,中间由带韧性的绞链区连接形成单链抗体(scFv)]、跨膜区域和胞内信号转导区构成。CAR-T 细胞的特殊结构决定了 CAR-T 细胞可以识别除了多肽段的广泛肿瘤抗原,包括神经节苷脂、有机糖类抗原等,

并且识别肿瘤抗原的过程不受 MHC 分子的限制,胞内区域提供 T 细胞活化所需的共刺激分子,从而促进 T 细胞增殖,分泌促炎细胞因子,抗细胞凋亡等^[5]。

二、CAR-T 细胞在 MM 治疗中的应用

1. CD19: MM 的异常浆细胞几乎不表达 CD19,但是仍有一群低分化的 CD19 阳性细胞与耐药和疾病进展有关^[6]。基于这群与 MM 密切相关的 CD19 亚群,针对 CD19 的 CAR-T 细胞(CTL019)治疗难治复发性 MM 已进入 I 期临床试验(NCT02135406,美国宾夕法尼亚)。采用流式细胞术检测来源于复发 MM 患者的骨髓浆细胞,发现少量的 CD19 阳性细胞群,同时表达 κ 轻链和 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA),表现出恶性浆细胞的特性。患者在接受马法兰和自体造血干细胞移植(ASCT)后给予 CTL019 细胞治疗,体内单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)浓度和免疫球蛋白重链基因表达水平下降、IL-6 下调伴随 IFN- γ 上调。10 例接受临床试验的患者中有 6 例保持完全缓解,CTL019 的不良反应该主要为 1 级细胞因子释放综合征和 ASCT 引发的小肠结肠炎^[7]。由于患者接受了 ASCT, CAR-T 细胞治疗后的成效不排除 ASCT 的作用。

2. 细胞膜表面糖蛋白(CS1): CS1 又被称作信号淋巴细胞激活分子(signaling lymphocytic activation molecule 7, SLAMF7), MM 细胞高表达 CS1,而正常免疫细胞包括 NK 细胞、T 细胞的某些亚群和正常 B 细胞都低表达 CS1,骨髓细胞几乎不表达 CS1^[8]。CS1 诱导肿瘤生长相关通路,并且促进 CD138⁺ MM 细胞与骨髓基质细胞的黏附,发挥促肿瘤作用^[9]。在对传统化疗敏感或者耐药的患者中,以 CS1 为靶点的单克隆抗体和 DC 疫苗能诱导强烈的抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)反应,并抑制 MM 细胞对骨髓基质细胞的黏附^[10]。在此基础上,以单克隆抗体为结构基础的 CAR-T 细胞治疗也具有可行性,且可避免单克隆抗体引起的免疫复合物沉积。有研究者将 anti-CS1-scFv-CD28-CD3 ζ 片段插入逆转录病毒基因组,然后再转导进 T 细胞形成 CS1-CAR-T 细胞,发现这些 CAR-T 细胞对高表达 CS1 的 MM 细胞系有很强的杀伤作用,细胞活化标志 CD69 表达增高,脱颗粒作用增强,高表达 IL-2 和 IFN- γ 。同时将其应用于 MM.1S 免疫缺陷小鼠模型中,结果显示 CS1-CAR-T 细胞治疗后可发挥抗肿瘤作用,延长模型小鼠的生存期^[11]。

3. BCMA: BCMA 表达于 MM 细胞,而浆细胞和成熟 B 细胞低表达或者不表达 BCMA^[12]。BCMA 属于 TNF 受体超家族,结合 B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.023

基金项目:国家自然科学基金(81201866);教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20120142120077)

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

通信作者:胡豫, Email: dr_huyu@126.com

以及增殖诱导配体(proliferation-inducing ligand, APRIL),进而促进MM细胞生长和骨髓基质细胞的黏附,BCMA抗体对MM细胞系和原代MM细胞都具有杀伤作用^[13]。BCMA缺陷小鼠的B细胞数量正常,但B细胞功能受到抑制^[14]。上述研究结果提示BCMA适合作为MM治疗的靶点,并不会引起正常B细胞的功能受到明显影响。融合C12A3.2或者C11D5.3的BCMA-CAR-T细胞,分别以BCMA-1和BCMA-2为靶点,与BCMA阳性的MM细胞共培养后表现出明显的反应性增殖和杀伤活性,并且高表达IFN- γ ^[15]。BCMA-CAR-T细胞能识别并杀伤MM患者来源的MM细胞,在MM模型小鼠体内通过穿孔素途径发挥抗肿瘤作用^[15]。

4. 免疫球蛋白轻链:B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)和慢性B淋巴细胞白血病(B-CLL)中,恶性细胞分泌 κ 链或者 λ 链,体内包含 κ 链或者 λ 链的抗体在功能上无明显差异^[16],对 κ 链缺陷小鼠研究表明 κ 链缺陷并不导致对病原体体液免疫的明显下调和易感性的上调^[17]。在MM患者中,只表达 κ 轻链型者的MM细胞表面单克隆 κ 轻链抗原的阳性检出率为70%, λ 游离轻链型者的MM细胞表面未检测到单克隆 κ 轻链抗原^[18]。Hutchinson等^[19]发现B细胞亚群中CD19⁺CD27⁺CD38⁺细胞表达 κ 轻链抗原而其他B细胞亚群不表达该抗原。上述研究结果提示 κ 轻链抗原可以作为MM免疫治疗的靶点,并不会引起免疫功能紊乱。

κ 轻链抗原的单克隆抗体MDX-1097通过ADCC作用杀伤MM细胞,来那度胺通过上调MM细胞表面 κ 轻链抗原的表达增强MDX-1097的作用^[20]。当可溶性 κ 轻链抗原达到较高浓度(>250 μ g/ml)时,MDX-1097仍可选择性结合靶细胞,说明MDX-1097优先结合靶细胞。II期临床试验中MDX-1097单药治疗可以诱导部分缓解,血清中 κ 轻链抗原和M蛋白的水平明显下降,10例MM患者6个月无疾病进展,部分3级不良反应包括心脏传导阻滞,肺炎等与MDX-1097无关^[21]。因此,以该单克隆抗体为基础的CAR-T细胞也会优先结合靶细胞,不受高浓度游离抗原的影响,与来那度胺协同有效杀伤MM细胞,诱导MM患者缓解。以恶性B细胞表面 κ 轻链抗原为靶点的46/28 ζ ⁺-CAR-T细胞在体外特异性杀伤 κ 肿瘤细胞系,含有可溶性游离Ig κ 的血浆不影响其杀伤效率^[22]。46/28 ζ ⁺-CAR-T细胞体外可以杀伤自体 and 同种异体B-CLL的恶性B细胞,并分泌大量IL-2, TNF- α 和IFN- γ ,在小鼠模型体内也有持续的46/28 ζ ⁺-CAR-T细胞增殖和抗肿瘤效应^[22]。对难治复发性NHL、CLL和MM的 κ 轻链CAR-T细胞治疗临床试验已在美国休斯顿开展(NCT00881920)。

5. Lewis Y: Lewis Y抗原是结合于II型血型寡糖链的四糖结构,与多种恶性肿瘤的发生和预后相关,包括肺癌、大肠癌等。临床研究证实以Lewis Y为靶点的单克隆抗体在上皮性肿瘤的治疗中安全、有效。Peinert等^[23]研究发现浆细胞癌变时会异常表达上皮性肿瘤抗原。随后,Peinert等^[24]发现急性髓系白血病(AML)细胞系KG-1a、K562细胞以及MM细胞系RPMI 8226-13细胞高表达Lewis Y,该研究中52%的MM患者和46%的AML患者表达Lewis Y,而CLL患

者Lewis Y抗原表达阴性;以Lewis Y为靶点的Anti-Le^Y-scFv-CD28- ζ 转导的T细胞(Le^Y-CAR-T细胞)对RPMI 8226-13细胞和原代MM细胞表现出特异性的增殖杀伤活性和反应性的IL-2和IFN- γ 分泌作用,且杀伤活性与Le^Y的表达水平成正相关。流式细胞术检测显示Le^Y-CAR-CD8⁺T细胞有中央记忆性T细胞和效应记忆性T细胞亚群的分化,Le^Y-CAR-CD8⁺T细胞能够在体内发挥长期的抗MM作用。在高表达Lewis Y的小鼠模型中,Le^Y-CAR-T细胞治疗组生存期较对照组明显延长^[25]。在临床前实验结果的基础上开展了Le^Y-CAR-T细胞对预后较差的MM和AML患者的I期临床试验(NCT01716364,澳大利亚墨尔本)。

6. 食管鳞状细胞癌抗原(New York esophageal-1, NY-ESO-1):多种恶性肿瘤高表达NY-ESO-1,包括黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌等,而正常组织不表达或者低表达NY-ESO-1^[26]。在60例MM患者中,35例(60%)患者在基因和蛋白水平检测出NY-ESO-1阳性表达,在细胞遗传学异常和复发的MM患者中NY-ESO-1的表达水平更高,提示NY-ESO-1与MM的疾病进展密切相关^[26]。NY-ESO-1是肿瘤/睾丸抗原(cancer/testis antigens)中最具免疫原性的抗原,能够在体内外诱导抗原抗体反应和特异性CTL^[26]。NY-ESO-1在多种肿瘤中表达升高的机制还有待研究,但是可以肯定的是NY-ESO-1高表达提示预后较差。所以,以NY-ESO-1为靶点的CAR-T细胞可以作为MM治疗的有力手段。识别NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅肽段和HLA-A*0201的CAR-T细胞(HLA-A*0201/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ CAR-T细胞)中,40%的细胞为不表达CCR7的效应T细胞,5%为CCR阳性的记忆性T细胞,后者能在特异性抗原的刺激下重新分化为效应细胞,并分泌IL-2^[27]。临床前期实验证实了HLA-A*0201/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ CAR-T细胞的靶向治疗作用,并诱导免疫记忆,有望进行下一步的临床实验。对该CAR-T细胞的胞外抗体结合区(HLA-A*0201/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅)的抗独特型抗体Fab A4能够结合抗HLA-A*0201/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ CAR-T细胞,并以NY-ESO-1阳性细胞相似的方式活化T细胞,与NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅游离肽段相比,刺激CAR-T细胞增殖的能力更强^[28]。HLA-A*0201/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ CAR-T细胞对高表达NY-ESO-1的肿瘤细胞具有特异性的杀伤作用,但是某些乳腺癌细胞和MM细胞低表达NY-ESO-1,限制了该CAR-T细胞的应用。NY-ESO-1的表达与启动子区域的去甲基化有关,而5-aza-2'-deoxycytidine(DAC)这种去甲基化的药物能够显著提高U266细胞中NY-ESO-1基因和蛋白水平的表达,并促进HLA-A*0201/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ CAR-T细胞分泌细胞因子和对肿瘤的杀伤作用^[29]。抗独特型抗体Fab A4和去甲基化药物DAC都能进一步提高HLA-A*0201/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ CAR-T细胞的效率。

7. CD138、CD38和CD56:CD138、CD38和CD56通常共同表达在MM细胞表面,在一项对306例MM患者的临床研究中,结果显示CD138、CD38和CD56的阳性检出率分别为100%、100%和78.7%,CD138作为MM的基本诊断指标,与

肿瘤生长和 MM 疾病进展密切相关^[30]。CD138-CAR-T 细胞联合泊马度胺体外杀伤 RPMI8226 和 U266 细胞,并诱导 IFN- γ 分泌^[31]。解放军总医院开展了 CD138 的 CAR-T 细胞靶向治疗的临床实验(NCT01886976),但目前尚无完整的数据。细胞表面的 CD38 活化后促进细胞底物的磷酸化激活 NF- κ B 信号通路,而 NF- κ B 信号通路与 MM 细胞的耐药密切相关^[32]。CD56 是 MM 特异性的指标,随着疾病进展 CD56 的缺失提示 MM 的髓外浸润和浆细胞白血病^[33]。以 CD38 为靶点的 CAR-T 细胞(CD38-CAR-T 细胞)在体外特异性杀伤 MM 细胞系细胞和原代 MM 细胞,CD56-CAR-T 细胞(5×10^6)可有效清除 MM 模型小鼠的肿瘤^[33-34]。但是 CD138、CD38 和 CD56 也表达于某些正常细胞上,如 CD138 表达于支气管上皮细胞,CD38 表达于造血干细胞、NK 细胞、树突细胞等,CD56 表达于中枢神经元和 NK 细胞。如何避免 CD138、CD38 和 CD56 的 CAR-T 细胞对正常组织细胞的不良反应是下一步研究的方向。

8. NK 细胞活化受体 NKG2D: NKG2D 受体是 NK 细胞和 T 细胞的活化受体,其配体为 MICA、MICB、ULBP 1-3 和 Letal (ULBP4),表达于多种肿瘤细胞,包括淋巴瘤、白血病和 MM^[35]。原代 MM 细胞和多种 MM 细胞系细胞均可表达 NKG2D 的配体,包括 MICA 和 ULBPs^[35]。正常组织细胞不表达 NKG2D 的配体,当发生 DNA 损伤,感染或者恶变时才合成该配体。以患者和健康人的 T 细胞合成 NKG2D-CAR-T 细胞,两者均以穿孔素的方式杀伤 MM 细胞,并且分泌 IFN- γ 、GM-CSF、TNF- α 和趋化因子 CCL5, NKG2D-CAR-T 细胞对 MM 患者的骨髓样本中少量的 MM 细胞都具有反应性 IFN- γ 分泌,采用流式细胞术检测 NKG2D-CAR-T 细胞,结果显示主要是表达 CD27、CCR7、CD26L 和高表达 CD45RO 的效应 T 细胞^[36]。游离的 MICA 分子通过下调 NK 细胞和 T 细胞 NKG2D 的表达抑制两种细胞对肿瘤的反应性,但该小组研究表明 NKG2D-CAR-T 细胞在较高的 MICA 浓度 ($>1.5 \times 10^6$ pg/ml) 时才会受到抑制。在小鼠 5T33MM 模型中, NKG2D-CAR-T 细胞组生存期显著优于对照组,在注射 NKG2D-CAR-T 细胞 1 d 后,骨髓和脾脏中都检测到 CAR-T 细胞,并且小鼠血清中 IFN- γ 也随之升高。小鼠体内 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞活化标志 CD69 表达上调,对再次注射 5T33MM 细胞表现出免疫反应,说明 NKG2D-CAR-T 细胞能在体内诱导免疫细胞的活化和免疫记忆 T 细胞^[36]。有研究表明 NKG2D-CAR-T 细胞可以下调体内 Treg 细胞数量,并且诱导骨髓细胞成为促进免疫的细胞亚型。蛋白酶体抑制剂 硼替佐米、马法兰、多柔比星通过影响 DNA 损伤途径上调原代 MM 细胞 NKG2D 配体的表达,而沙利度胺和地塞米松没有这种效应^[37],基于这个机制联用这些药物可能增强 NKG2D-CAR-T 细胞对 MM 细胞的识别从而提高杀伤效率。

9. CD44 的异构体 6 (CD44v6): CD44 在造血系统肿瘤和上皮性肿瘤中选择性高表达,被认为是肿瘤干细胞的标记之一。转导了 BCR-ABL 基因的 CD44^{-/-} 的造血干细胞不能诱导小鼠白血病的发生, CD44 特异性单克隆抗体成功消除小

鼠体内的 AML 干细胞,防止 AML 的发病^[38]。意义未明单克隆免疫球蛋白血症和 MM 患者来源的 CD138⁺ 浆细胞均表达 CD44v6,并且随着疾病进展表达阳性率也升高, CD44v6 与 13q14 染色体缺失具有相关性, CD44v6 在胰腺、乳腺、头颈部组织恶变中也起到关键作用^[38]。造血干细胞不表达 CD44v6,在活化的 T 细胞、单核细胞、角质细胞也均呈低表达,使得 CD44v6 成为合适的 CAR-T 细胞靶点。CD44v6. CAR28z⁺ T 细胞体外杀伤表达 CD44v6 的 MM 细胞,流式细胞术检测结果显示 CD44v6. CAR28z⁺ T 细胞中分化出表达 IL-7R α 和 CXCR4 的记忆性 T 细胞亚群^[38]。来源于患者具有免疫调节活性的骨髓间充质干细胞不影响 CD44v6. CAR28z⁺ T 细胞的杀伤活性,体内实验证明 CD44v6. CAR28z⁺ T 细胞不会攻击正常角质细胞,不良反应仅限于可逆性的单核细胞减少^[38]。

三、CAR-T 细胞治疗的潜在靶点

1. DNAX 辅助分子 1 (DNAX accessory molecule-1, DNAM-1): DNAM-1、NKG2D 和 NKp30 均属于 NK 细胞活化受体,大部分 NK 细胞、 α β T 细胞、 γ λ T 细胞和单核细胞均表达 DNAM-1, DNAM-1 配体在多种原代肿瘤细胞上高表达,包括神经母细胞瘤、白血病、MM、卵巢癌、黑色素瘤等。表达 DNAM-1 的 T 细胞可以特异性识别结合恶变细胞从而杀伤肿瘤细胞,在此理论上, DNAM-1 分子结合多种共刺激信号分子 (CD28、OX-40、4-1BB),设计多种 DNAM-1-CAR-T 细胞,均特异性杀伤表达 DNAM-1 配体的肿瘤细胞系,在黑色素瘤 B16F10 模型小鼠体内也抑制肿瘤生长,延长小鼠生存期,未见明显不良反应^[39]。DNAM-1-CAR-T 细胞治疗 MM 的有效性还需要进一步验证。

2. 精子溶菌酶样蛋白 (sperm lysozyme like protein 1, SLLP1): SLLP1 作为一种肿瘤抗原,在多种恶性血液病中高表达。有文献报道 44% 的初诊 MM 患者中可检测到 SLLP1,在不同阶段的 MM 患者中有 41% 的患者也可检测到 SLLP1, SLLP1 与不良的细胞遗传学有关,提示预后较差; 9.5% MM 患者体内可以检测到 SLLP1 抗体,但缺乏 SLLP1 特异性的 CTL; 以 SLLP1 负载的树突细胞瘤苗能在体外诱导特异性 CTL 并发挥抗 MM 的作用^[40]。提示以 SLLP1 为靶点的 CAR-T 细胞治疗对辅助 MM 治疗是可行的。

综上,由于传统治疗的局限性及 MM 患者免疫系统的失能,必须研究出针对 MM 治疗更为有效的办法。靶向治疗能够克服传统化疗特异性差、细胞毒性大的缺点,在 MM 治疗中也取得了令人鼓舞的成果。CAR-T 细胞是以特异性抗体为结构基础的肿瘤杀伤细胞,MM 的 CAR-T 细胞治疗目前主要停留在临床前期阶段,其中只有 CTL019 治疗 MM 的临床试验有一定的参考价值,在该试验中也不能完全排除 ASCT 的作用,其他靶向 CAR-T 细胞相关试验缺乏有效的临床数据。同时 CAR-T 细胞治疗也存在一些弊端,如细胞因子风暴、肿瘤溶解反应、脱靶效应等。随着研究的不断深入,获得更多的临床证据,提高 CAR-T 细胞的有效性和安全性, CAR-T 细胞治疗有望成为治疗 MM 的有效手段之一。

参考文献

- [1] Godfrey J, Benson DM. The role of natural killer cells in immunity against multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(9): 1666-1676. doi: 10.3109/10428194.2012.676175.
- [2] Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 750-761. doi: 10.1038/nri3088.
- [3] Ratta M, Fagnoni F, Curti A, et al. Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6 [J]. *Blood*, 2002, 100(1): 230-237.
- [4] Favaloro J, Brown R, Aklilu E, et al. Myeloma skews regulatory T and pro-inflammatory T helper 17 cell balance in favor of a suppressive state [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(5): 1090-1098. doi: 10.3109/10428194.2013.825905.
- [5] Stauss HJ, Morris EC, Abken H. Cancer gene therapy with T cell receptors and chimeric antigen receptors [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 24:113-118. doi: 10.1016/j.coph.2015.08.006.
- [6] Yaccoby S. The phenotypic plasticity of myeloma plasma cells as expressed by dedifferentiation into an immature, resilient, and apoptosis-resistant phenotype [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(21): 7599-7606. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0523.
- [7] Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(11):1040-1047. doi: 10.1056/NEJMoa1504542.
- [8] Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2775-2784. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4246.
- [9] Tai YT, Soydan E, Song W, et al. CS1 promotes multiple myeloma cell adhesion, clonogenic growth, and tumorigenicity via c-maf-mediated interactions with bone marrow stromal cells [J]. *Blood*, 2009, 113(18): 4309-4318. doi: 10.1182/blood-2008-10-183772.
- [10] Bae J, Song W, Smith R, et al. A novel immunogenic CS1-specific peptide inducing antigen-specific cytotoxic T lymphocytes targeting multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(6): 687-701. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09111.x.
- [11] Chu J, He S, Deng Y, et al. Genetic modification of T cells redirected toward CS1 enhances eradication of myeloma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(15):3989-4000. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2510.
- [12] Novak AJ, Darce JR, Arendt BK, et al. Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma: a mechanism for growth and survival [J]. *Blood*, 2004, 103(2): 689-694. doi: 10.1182/blood-2003-06-2043.
- [13] Ryan MC, Hering M, Peckham D, et al. Antibody targeting of B-cell maturation antigen on malignant plasma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(11): 3009-3018. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0464.
- [14] Xu S, Lam KP. B-cell maturation protein, which binds the tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL, is dispensable for humoral immune responses [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(12): 4067-4074. doi: 10.1128/MCB.21.12.4067-4074.2001.
- [15] Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2048-2060. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422.
- [16] Montaña RF, Morrison SL. Influence of the isotype of the light chain on the properties of IgG [J]. *J Immunol*, 2002, 168(1): 224-231.
- [17] Pricop L, Hatakeyama A, Isobe H, et al. Analysis of lambda repertoire in kappa-deficient mice [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1995, 76(3 Pt 2): S179-187.
- [18] Hutchinson AT, Jones DR, Raison RL. Preclinical and clinical development of an anti-kappa free light chain mAb for multiple myeloma [J]. *Mol Immunol*, 2015, 67(2 Pt A): 89-94. doi: 10.1016/j.molimm.2015.04.013.
- [19] Hutchinson AT, Jones DR, McCauley WP, et al. Cell membrane associated free kappa light chains are found on a subset of tonsil and in vitro-derived plasmablasts [J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(9): 986-990. doi: 10.1016/j.humimm.2014.08.196.
- [20] Asvadi P, Cuddihy A, Dunn RD, et al. MDX-1097 induces antibody-dependent cellular cytotoxicity against kappa multiple myeloma cells and its activity is augmented by lenalidomide [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(3): 333-343. doi: 10.1111/bjh.13298.
- [21] Dunn RD, Spencer A, Augustson B, et al. Phase 2A, open-label, multi-dose study of anti-kappa monoclonal antibody, MDX-1097, in relapsed kappa-chain restricted multiple myeloma with stable measurable disease [J]. *Haematologica (In 18th Congress of EHA)*, 2013, 98:776.
- [22] Vera J, Savoldo B, Vigouroux S, et al. T lymphocytes redirected against the κ light chain of human immunoglobulin efficiently kill mature B lymphocyte-derived malignant cells [J]. *Blood*, 2006, 108(12):3890-3897.
- [23] Peinert S, Prince HM, Harrison S. The development of novel immunotherapeutic approaches in multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(4): 652-654. doi: 10.1080/10428190802007742.
- [24] Peinert S, Prince HM, Guru PM, et al. Gene-modified T cells as immunotherapy for multiple myeloma and acute myeloid leukemia expressing the Lewis Y antigen [J]. *Gene Ther*, 2010, 17(5): 678-686. doi: 10.1038/gt.2010.21.
- [25] Neeson P, Shin A, Tainton KM, et al. Ex vivo culture of chimeric antigen receptor T cells generates functional CD8+ T cells with effector and central memory-like phenotype [J]. *Gene Ther*, 2010, 17(9): 1105-1116. doi: 10.1038/gt.2010.59.
- [26] van Rhee F, Szmania SM, Zhan F, et al. NY-ESO-1 is highly expressed in poor-prognosis multiple myeloma and induces spontaneous humoral and cellular immune responses [J]. *Blood*, 2005, 105(10):3939-3944.
- [27] Schuberth PC, Jakka G, Jensen SM, et al. Effector memory and central memory NY-ESO-1-specific re-directed T cells for

- treatment of multiple myeloma [J]. *Gene Ther*, 2013, 20 (4): 386-395. doi: 10.1038/gt.2012.48.
- [28] Jakka G, Schuberth PC, Thiel M, et al. Antigen-specific in vitro expansion of functional redirected NY-ESO-1-specific human CD8+ T-cells in a cell-free system [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33 (10):4189-4201.
- [29] Klar AS, Gopinadh J, Kleber S, et al. Treatment with 5-Aza-2'-Deoxycytidine Induces Expression of NY-ESO-1 and Facilitates Cytotoxic T Lymphocyte-Mediated Tumor Cell Killing [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0139221. doi: 10.1371/journal.pone.0139221.
- [30] Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121 (4): 482-488. doi: 10.1309/74R4-TB90-BUWH-27JX.
- [31] 王蕾, 张姝婷, 欧剑锋, 等. 泊马度胺联合 CAR-T 细胞对多发性骨髓瘤细胞株 RPMI8226、U266 细胞的体外杀伤作用 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (6):497-500. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.011.
- [32] Tsubaki M, Takeda T, Ogawa N, et al. Overexpression of survivin via activation of ERK1/2, Akt, and NF- κ B plays a central role in vincristine resistance in multiple myeloma cells [J]. *Leuk Res*, 2015, 39 (4): 445-452. doi: 10.1016/j.leukres.2015.01.016.
- [33] Benjamin R, Condomines M, Gunset G, et al. CD56 targeted chimeric antigen receptors for immunotherapy of multiple myeloma [J]. *Cancer Res (Proceedings of the 103rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research)*, 2012, 72: 3499.
- [34] Mihara K, Bhattacharyya J, Kitanaka A, et al. T-cell immunotherapy with a chimeric receptor against CD38 is effective in eliminating myeloma cells [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (2): 365-367. doi: 10.1038/leu.2011.205.
- [35] Girlanda S, Fortis C, Belloni D, et al. MICA expressed by multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance plasma cells Costimulates pamidronate-activated gammadelta lymphocytes [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (16): 7502-7508. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0731.
- [36] Barber A, Zhang T, Megli CJ, et al. Chimeric NKG2D receptor-expressing T cells as an immunotherapy for multiple myeloma [J]. *Exp Hematol*, 2008, 36 (10): 1318-1328. doi: 10.1016/j.exphem.2008.04.010.
- [37] Soriani A, Zingoni A, Cerboni C, et al. ATM-ATR-dependent up-regulation of DNAM-1 and NK G2D ligands on multiple myeloma cells by therapeutic agents results in enhanced NK-cell susceptibility and is associated with a senescent phenotype [J]. *Blood*, 2009, 113 (15): 3503-3511. doi: 10.1182/blood-2008-08-173914.
- [38] Casucci M, Nicolis dRB, 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. doi: 10.1182/blood-2013-04-493361.
- [39] Wu MR, Zhang T, Alcon A, et al. DNAM-1-based chimeric antigen receptors enhance T cell effector function and exhibit in vivo efficacy against melanoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64 (4): 409-418. doi: 10.1007/s00262-014-1648-2.
- [40] Yousef S, Heise J, Lajmi N, et al. Cancer-testis antigen SLLP1 represents a promising target for the immunotherapy of multiple myeloma [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 197. doi: 10.1186/s12967-015-0562-5.

(收稿日期:2016-04-18)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部