DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210109

CAR–T 细胞免疫疗法在胃癌治疗的研究进展

王彦[1]，秦龙，焦作义[1,2]*

（1. 兰州大学第二医院萃英生物医学研究中心，甘肃 兰州 730030；
2. 兰州大学第二医院普外科，甘肃 兰州 730030）

【摘要】胃癌（Gastric Cancer, GC）是世界上死亡率第三的恶性肿瘤，传统方法治疗效果欠佳。研究表明，嵌合抗原受体 T 细胞（Chimeric Antigen Receptor T–cell，CAR–T）免疫疗法是很有前景的治疗方法，利用基因工程方法改造 T 细胞靶向肿瘤抗原可以促进 T 细胞的抗肿瘤活性。因此，找寻在肿瘤细胞高表达、在正常细胞低表达或不表达的特异性抗原是提高 CAR–T 疗法的主要因素。本文介绍了在胃癌中比较重要的 CAR–T 治疗靶点，目前已经开展临床研究的靶点主要有：NKG2D，EpCAM，CLDN，MSLN，FOLR1，HER2，MUC1 等，虽然这些靶点已经取得了一些研究成果，但远远不够，新的 CAR–T 治疗靶点是目前研究的热点。

【关键词】胃癌；细胞免疫疗法；治疗靶点

中图分类号：R457.2，R735.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2021）01-0064-06

The research progress of CAR-T cell immunotherapy for gastric cancer

Wang Yan[1], Qin Long[1], Jiao Zuoyi[1,2]*

(1. Cuiying Biomedical Research Center, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China;
2. General Surgery Department, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【**Abstract**】Gastric cancer (GC) is the third leading cause of cancer mortality in the world. Unfortunately, traditional treatments have limited efficacy. Recent research shows that CAR-T immunotherapy is a promising treatment for GC. Using genetically engineered T cells designed to target a tumor specific antigen, researchers are able to harness the natural anti-tumor activity of T cells. Therefore, it is essential to choose specific antigens that are highly expressed on tumor cells but not on healthy cells. In this review, we present an overview of the most important antigens for CAR-T therapy in the context of GC. A number of clinical studies point to the following as important markers: NKG2D, EpCAM, CLDN, MSLN, FOLR1, HER2, MUC1. Although these markers have been met with some success, the search for new and improved targets continues.

【**Keywords**】Gastric cancer; Cellular immunotherapy; Therapeutic targets

前言

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一，在癌症中发病率排名第五，致死率排名第三[1]。由于胃癌组织的异质性较高，手术、化疗及放疗等传统治疗手段效果不够理想，进展期胃癌五年生存率不足 30%，临床治疗主要以氟尿嘧啶或铂类联合化疗为主，但治疗效果欠佳[2]。嵌合抗原受体 T 细胞（Chimeric Antigen Receptor T-cell，CAR-T）免疫疗法是目前治疗肿瘤的新方法。主要应用于血液

基金项目：兰州大学第二医院萃英科技创新项目（CY2017-ZD03，CY2017-QN18）

通讯作者：焦作义（1977-），男，甘肃天水人，博士生导师，主要从事肝胆胰胃外科、腹腔镜外科和肝移植。E-mail: jiaozuoyi@163.com

肿瘤 [3]，FDA 已批准三款 CAR-T 产品。CAR-T 疗法在实体瘤领域进展较慢，主要原因是 CAR-T 细胞在浸润至实体肿瘤组织后会被抑制性肿瘤微环境（Tumor Microenvironment，TME）抑制。因此，研究靶向实体瘤及其微环境的 CAR-T 疗法是未来该领域有待突破的难点。

与传统疗法相比，CAR-T 细胞免疫疗法能够直接识别肿瘤细胞表面抗原，直接杀伤肿瘤，从而减轻机体的排异反应 [4]。近年来，细胞免疫疗法已由单纯 CAR-T 细胞疗法逐渐发展为联合免疫检查点抑制剂、细胞因子诱导的淋巴细胞及 T 细胞靶向杀伤等联合治疗方案，为治疗实体瘤提供了一种新的可能 [5, 6]。因此，细胞免疫治疗在实体瘤中具有很好的应用前景。目前，胃癌的细胞免疫疗法均处于临床试验阶段 [7]。

1　CAR-T的分子结构及发展历程

CARs 由细胞外抗原识别区、跨膜区和细胞内转导区三部分组成 [8, 9]。CARs 的细胞外抗原识别区是特异性识别抗原的基础；跨膜区通常是由 CD3、CD8、CD28 或 FC ε RI 的跨膜区域组成（见图 1），其主要作用是将 ScFv 固定在 T 细胞表面并将信号转导到细胞中；细胞内信号转导区由 CD8、CD28 或 CD137 细胞内区域和 CD3 ζ 组成，其中包含基于免疫受体酪氨酸的激活基序（Immunoreceptor Tyrosine-based Activatory Motif, ITAM）[10]。CAR 可根据细胞内转导区的信号分子数量将其分为第一代、第二代、第三代 CAR（见图 2）。第一代 CAR 是在 1993 年由 Eshhar 等人构建，包含一个单链可变片段（ScFv）和 CD3 ζ 结构域 [11]。Finney 等人构建的第二代 CAR 包含了一个共刺激域，其在第一代的基础上解决了 T 细胞扩增和不良细胞因子产生的问题 [12]。第三代 CAR 是以第二代为基础，创建了包含两个串联共刺激分子，以此增强其效应功能和体内持久性 [13]。研究者为了进一步增强实体瘤中 CAR 的靶向抗肿瘤和运输活性，并降低脱靶毒性和免疫抑制作用，使用新型机制构建了多种形式的第四代 CAR[14]。

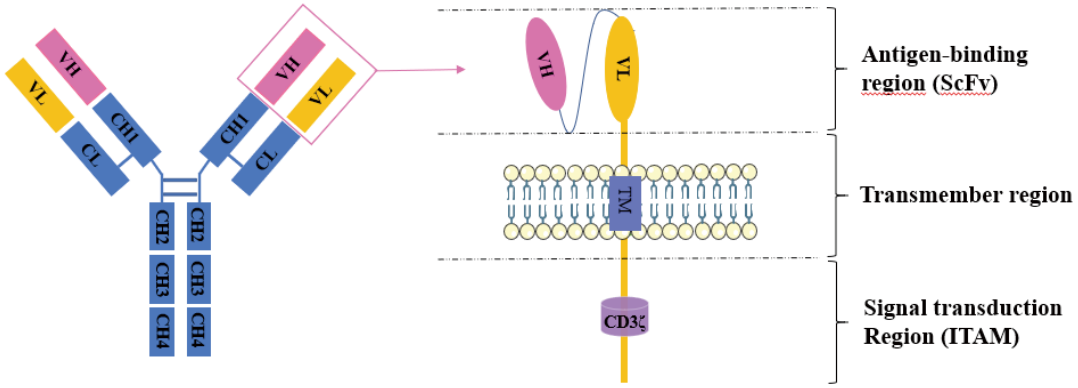


图1　CAR的结构示意图

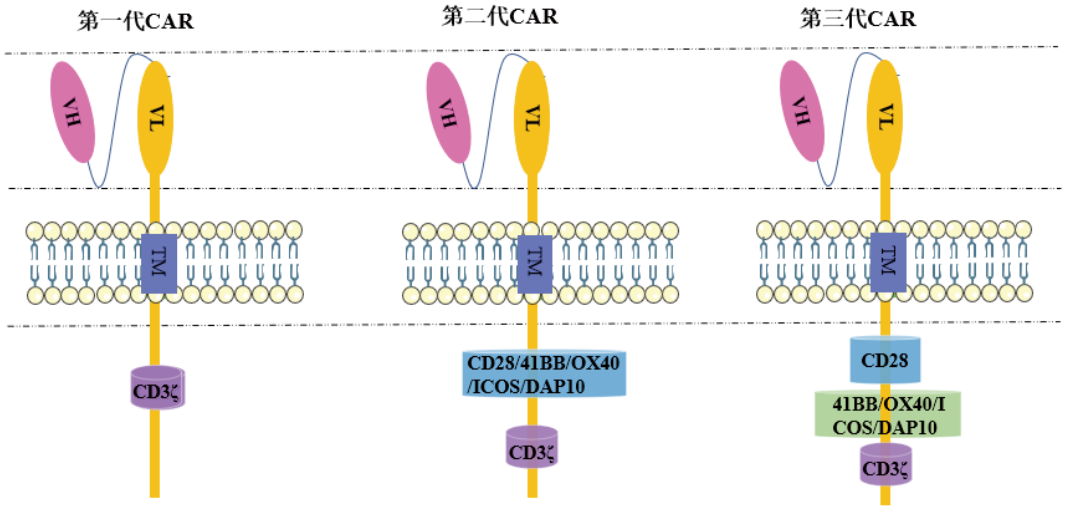


图2　第一代、第二代和第三代CAR结构示意图

2 CAR-T疗法在胃癌中的应用靶点介绍

2.1 NKG2D受体

NKG2D 受体是一种凝集素样跨膜糖蛋白，主要表达于自然杀伤细胞（NK 细胞）、CD8+T 细胞和自身免疫抑制的 CD4+T 细胞，它是一个重要的激活受体 [15]。NKG2D 受体在正常组织或细胞中呈低表达或不表达，但当 NKG2D 配体受到病原体感染、基因毒性药物或细胞恶性转化时表达量会迅速增加。因此，NKG2D 可以作为 CAR-T 治疗的理想靶点 [16]。此外 Spear 等研究发现，NKG2D 不仅可以作为 CAR-T 杀伤的抗原靶点，同时它还可以通过激活宿主自身免疫系统来进行抗肿瘤作用 [17]。目前 NKG2D 修饰的 CAR-T 杀伤试验已经在多发性骨髓瘤、恶性胶质瘤及肝细胞肝癌中取得了显著疗效 [18-20]，包括胃癌在内的靶向 NKG2D 的 CAR-T 杀伤临床试验即将于 2021 年完成 [21]。

2.2 FOLR1

FOLR1 也称为叶酸受体 α。该蛋白没有胞内区，通过 GPI 锚定在细胞膜上 [22]。其表达水平与肿瘤进展和细胞增殖密切相关 [23, 24]。在卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、肾癌、肺癌和其他实体瘤中高表达，在正常细胞中低表达 [25-27]。该受体能促进增殖，也可能影响有益于肿瘤发生的细胞信号传导，使其成为靶向疗法的良好靶标 [28, 29]。大约三分之一的 GC 患者 FOLR1 表达较高，在临床前研究中，FOLR1-CAR-T 细胞显示出高抗癌活性。这使 FOLR1-CAR-T 治疗成为一种有希望的治疗方法。在卵巢癌患者中针对 FOLR1 的 CAR-T 细胞进行的临床研究表明，该方法是有效且安全的 [30]。

2.3 HER2

HER2 是表皮生长因子受体（Epithelial Growth Factor Receptor, EGFR）家族的表面抗原，由染色体 17q21 的 ERBB2 原癌基因编码。HER2 由一个包含配体结合位点的结构域，一个跨膜结构域和一个具有酪氨酸激酶活性的结构域组成。EGFR 家族的受体在胞内作为信号转导因子，激活后促进细胞增殖并抑制细胞凋亡，致癌并进一步促进肿瘤生长。靶向 HER2D 曲妥珠单抗经常与化疗药物联合应用于 HER2 阳性胃癌。曲妥珠单抗治疗后约一年可能会出现无法避免的耐药进而导致治疗失败。因此，实施新的、更有效的长期治疗方法是必要的。HER2-CAR-T 细胞可以有效消除既定的临床来源和体外产生的曲妥珠单抗耐药性肿瘤 [31]。研究表明，HER2 是胃癌 CAR-T 细胞疗法中较好的靶点，它的使用减少了对联合疗法的需求。有报道证明 HER2-CAR-T 细胞可以在体外和小鼠中根除皮肤和葡萄膜黑色素瘤，这也为胃癌的 CAR-T 治疗提供了思路 [32]。HER2 导向的 CAR-T 细胞对 GC 细胞具有高亲和力，即使对于 HER2 表达低的细胞也是如此。有报道称，人源化 chA21 scFv 的 4-1BB 共刺激的 HER2 CAR 的功能表征为广泛采用 HER2 表达的癌症的过继 CAR-T 细胞疗法的临床研究提供了基础 [33]。HER2-CAR-T 细胞能够在心血管系统中持续发挥作用并在肿瘤环境中蓄积，从而具有永久性抑制肿瘤的作用。

2.4 MUC1

MUC1 属于粘蛋白家族，是一种有助于包括胃在内的许多器官的上皮表面形成保护性黏膜屏障的跨膜蛋白。MUC1 参与细胞内信号传导并可以充当基质细胞和内皮细胞的粘附配体，影响细胞的移动性并因此影响转移，所以 MUC1 被应用于监测肿瘤转移和进展的指标，其高水平提示预后不良。癌细胞表面上的 MUC-1 表现出不同的糖基化模式，这使其成为免疫疗法的理想靶标。有研究表明，第四代人源化 MUC1 CAR-T 细胞为具有 MUC1 表达的头颈部鳞状细胞癌患者提供了出色的临床前研究 [34]。也有报道称抗 Tn-MUC1 CAR-T 细胞在 T 细胞白血病和胰腺癌的异种移植模型中表现出靶标特异性细胞毒性并成功控制了肿瘤的生长 [35]。由于其参与了肿瘤的发生并且在多种肿瘤的靶向 MUC1 治疗中高效发挥作用，将其用作 GC 的治疗靶标非常有前途。

2.5 EpCAM

EpCAM（Epithelial Cell Adhesion Molecule）是一种在基底外侧细胞表面的上皮组织中表达的跨膜糖蛋白，也称为 CD326 [36]。研究发现 EpCAM 在肿瘤的发生及转移中扮演着重要的角色。由于 EpCAM 在肿瘤细胞的整个表面上均一表达，所以是各种治疗方法（包括免疫疗法）的理想靶标，同时 EpCAM 的过表达与多数肿瘤患者的预后不良有关，其表达水平可以用来监测和评估肿瘤的发生和预后 [37]。 EpCAM 在 90%以上的 GC 中过表达，因此将其用作治疗靶点非常合理 [38]。事实证明，针对 EpCAM 的 CAR-T 细胞可安全有效地治疗过

表达这种糖蛋白的实体肿瘤，并在临床研究中已取得疗效 [39]。

2.6 CLDN 18.2

CLDN 18 属于 Claudins 蛋白家族成员，由 CLDN 18 基因编码，该蛋白表达在上皮上。上皮细胞是位于皮肤或腔道表层的细胞，主要功能是作为物理和化学屏障，上皮细胞间最主要的连接是紧密连接。Claudin 是构成细胞紧密连接的重要分子，紧密连接决定了上皮细胞的渗透性，也起到阻挡细胞膜表面蛋白和脂质扩散的作用 [40]，CLDN 18.2 是 claudine 18 的第二个同工型，位于细胞外膜上。在正常情况下，它在胃黏膜的分化上皮细胞中表达，但它也存在于原发性胃癌中 [41]。在 70％的原发性胃腺癌及其转移中表达 CLDN 18.2，因此，它被认为是靶向 GC 治疗的潜在治疗靶点 [42]。根据 CLDN 18.2 开发的特异性 CAR-T 细胞，在体内具有良好的持久性，可以有效地穿透癌组织，并且对小鼠没有毒性作用 [43]。因此通过开展针对 CLDN 18.2 的 CAR-T 细胞疗法的更详细研究，有望用于治疗 GC 以及其他 CLDN 18.2 阳性肿瘤 [44]。

2.7 MSLN

MSLN（Mesothelin，MSLN）是连接糖基磷脂酰肌醇的表面糖蛋白。它是一种分化抗原，在胸膜，心包和腹膜内的间皮细胞中低表达 [45]。MSLN 可能参与细胞粘附，但其功能尚不完全清楚。MSLN 在 30％的癌症中表达 [46]。在 GC 中观察发现，MSLN 在细胞质中表达高于膜表达，高水平的 MLSN 与肿瘤复发有关，可以用作预测因素 [47]。MSLN 参与肿瘤发生可能与细胞增殖和迁移的加剧，肿瘤细胞侵袭的促进以及 PI3K、ERK 和 MAPK 信号通路的激活转移有关。在肺癌、乳腺癌和胰腺癌中使用针对 MSLN 的 CAR-T 细胞疗法后，已得到良好的治疗效果。而且，MSLN 特异的 CAR-T 细胞疗法可导致小鼠卵巢癌消退，以及胰腺癌转移患者的抗癌反应 [48]。在 CAR-T 治疗中，以 MSLN 为靶点的胃癌治疗也取得了明显的效果 [49]。

3 结论

CAR-T 免疫疗法被认为是目前治疗癌症最有效的方法，在白血病和淋巴瘤中已取得重大突破，但在实体瘤的治疗方面仍面临诸多的挑战和困难 [50, 51]。在实体瘤中，由于肿瘤抗原的异质性、肿瘤免疫微环境的抑制和肿瘤浸润 T 淋巴细胞的衰竭 [52]，使得针对实体瘤的 CAR-T 疗法尚在研发中 [53, 54]。目前，免疫疗法与化学疗法联用已在临床中使用 [55]，与单独化疗相比具有显著的治疗效果。本文概述了 CAR-T 细胞免疫疗法在胃癌中的应用靶点和临床治疗前景，以期为胃癌的临床研究提供一定的理论依据。

参 考 文 献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] KANG Y K, CHIN K, CHUNG H C, et al. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): 1045-1056.

[3] JUNE C H, O'CONNOR R S, KAWALEKAR O U, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. Science, 2018, 359(6382): 1361-1365.

[4] FESNAK A D, JUNE C H, LEVINE B L. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(9): 566-581.

[5] KHALIL D N, BUDHU S, GASMI B, et al. The new era of cancer immunotherapy: manipulating T-cell activity to overcome malignancy[J]. Adv Cancer Res, 2015, 128: 1-68.

[6] SCHUSTER M, NECHANSKY A, KIRCHEIS R. Cancer immunotherapy[J]. Biotechnol J, 2006, 1(2): 138-147.

[7] LONG B, QIN L, ZHANG B, et al. CAR T cell therapy for gastric cancer: potential and perspective (Review)[J]. Int J Oncol, 2020, 56(4): 889-899.

[8] YU H Y, PAN J, GUO Z C, et al. CART cell therapy for prostate cancer: status and promise[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 391-395.

[9] RAMOS C A , GIANPIETRO D. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy[J]. Expert Opin Biol Ther, 2011,11(7): 855-873.

[10] GILL S, JUNE C H. Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies[J]. Immunol Rev, 2015, 263(1): 68-89.

[11] ESHHAR Z, WAKS T, GROSS G, et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric

single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and t-cell receptors[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences，1993, 90(2): 720-724.

[12] FINNEY H M, LAWSON A D, BEBBINGTON C R, et al. Chimeric receptors providing both primary and costimulatory signaling in T cells from a single gene product[J]. J Immunol ,1998, 161(6): 2791-2797.

[13] FINNEY H M, AKBAR A N, LAWSON A D. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain[J]. J Immunol, 2004, 172(1): 104-113.

[14] KNOCHELMANN H M, SMITH A S, DWYER C J, et al. CAR T cells in solid tumors: blueprints for building effective therapies[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1740.

[15] ZINGONI A, MOLFETTA R, FIONDA C, et al. NKG2D and its ligands: “One for All, All for One” [J]. Front Immunol, 2018, 9: 476.

[16] TAO K L, HE M, TAO F, et al. Development of NKG2D-based chimeric antigen receptor-T cells for gastric cancer treatment[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82(5): 815-827.

[17] SPEAR P, WU M R, SENTMAN M L, et al. NKG2D ligands as therapeutic targets[J]. Cancer Immun, 2013, 13:8.

[18] BAUMEISTER S H, MURAD J, WERNER L, et al. Phase I trial of autologous CAR T cells targeting NKG2D ligands in patients with AML/MDS and multiple myeloma[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(1): 100-112.

[19] 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.

[20] SUN B, YANG D, DAI H J, et al. Eradication of hepatocellular carcinoma by NKG2D-based CAR-T cells[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(11): 1813-1823.

[21] ClinicalTrials. gov. Haplo / Allogeneic NKG2DL-targeting chimeric antigen receptor-grafted γ δ T cells for relapsed or refractory solid tumour [DB/OL] . https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04107142, 2019-09-27.

[22] RAGOUSSIS J, SENGER G, TROWSDALE J, et al. Genomic organization of the human folate receptor genes on chromosome 11q13[J]. Genomics, 1992, 14(2): 423-430.

[23] FIGINI M, FERRI R, MEZZANZANICA D, et al. Reversion of transformed phenotype in ovarian cancer cells by intracellular expression of anti folate receptor antibodies[J]. Gene Ther, 2003, 10(12): 1018-1025.

[24] MA D W, FINNELL R H, DAVIDSON L A, et al. Folate transport gene inactivation in mice increases sensitivity to colon carcinogenesis[J]. Cancer Res, 2005, 65(3): 887-897.

[25] KALLI K R, OBERG A L, KEENEY G L, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(3): 619-626.

[26] ZUO S G, WEN Y Q, PANHA H, et al. Modification of cytokine-induced killer cells with folate receptor alpha (FR α)-specific chimeric antigen receptors enhances their antitumor immunity toward FR α -positive ovarian cancers[J]. Mol Immunol, 2017, 85: 293-304.

[27] SATO S, ITAMOCHI H. Profile of farletuzumab and its potential in the treatment of solidtumors[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 1181-1188.

[28] MOHANTY V, SIDDIQUI MR, TOMITA T, et al. Folate receptor alpha is more than just a folate transporter[J]. Neurogenesis (Austin), 2017, 4(1): e1263717.

[29] CHEUNG A, BAX H J, JOSEPHS D H, et al. Targeting folate receptor alpha for cancer treatment[J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 52553-52574.

[30] KIM M, PYO S, KANG C H, et al. Folate receptor 1 (FOLR1) targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells for the treatment of gastric cancer[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198347.

[31] SZOOR A, TOTH G, ZSEBIK B, et al. Trastuzumab derived HER2-specific CARs for the treatment of trastuzumab-resistant breast cancer: CAR T cells penetrate and eradicate tumors that are not accessible to antibodies[J]. Cancer Lett, 2020, 484:1-8.

[32] FORSBERG E, LINDBERG M F, JESPERSEN H, et al. HER2 CAR-T cells eradicate uveal melanoma and T-cell therapy-resistant human melanoma in IL2 transgenic NOD/SCID IL2 receptor knockout mice[J]. Cancer Res, 2019, 79(5): 899-904.

[33] HAN Y L, LIU C Y, LI G H, et al. Antitumor effects and persistence of a novel HER2 CAR T cells directed to gastric cancer in preclinical models[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(1): 106-119.

[34] MEI Z, ZHANG K, LAM A K, et al. MUC1 as a target for CAR-T therapy in head and neck squamous cell carinoma[J]. Cancer Med, 2020, 9(2): 640-652.

[35] POSEY A J, SCHWAB R D, BOESTEANU A C, et al. Engineered CAR T cells targeting the cancer-associated Tn-glycoform of the membrane mucin MUC1 control adenocarcinoma[J]. Immunity, 2016, 44(6): 1444-1454.

[36] HUANG L, YANG Y, YANG F, et al. Functions of EpCAM in physiological processes and diseases[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(4): 1771-1785.

[37] WARNEKE V S, BEHRENS H M, HAAG J, et al. Members of the EpCAM signalling pathway are expressed in gastric cancer tissue and are correlated with patient prognosis[J]. Br J Cancer, 2013, 109(8): 2217-2227.

[38] WANG Y Y, LI L, ZHAO Z S, et al. L1 and epithelial cell adhesion molecules associated with gastric cancer progression and prognosis in examination of specimens from 601 patients[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2013, 32(1): 66.

[39] KNÖDLER M, KÖRFER J, KUNZMANN V, et al. Randomised phase II trial to investigate catumaxomab (anti-EpCAM × anti-CD3) for treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2018, 119(3): 296-302.

[40] SINGH A B, UPPADA S B, DHAWAN P. Claudin proteins, outside-in signaling, and carcinogenesis[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(1): 69-75.

[41] LORDICK F, SHITARA K, JANJIGIAN Y Y. New agents on the horizon in gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(8): 1767-1775.

[42] SINGH P, TOOM S, HUANG Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 105.

[43] JIANG H, SHI Z, WANG P, et al. Claudin 18.2-specific chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of gastric cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(4): 409-418.

[44] BĘBNOWSKA D, GRYWALSKA E, NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ P, et al. CAR-T cell therapy-an overview of targets in gastric cancer[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1894.

[45] HILLIARD T S. The impact of mesothelin in the ovarian cancer tumor microenvironment[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(9): 277.

[46] LV J, LI P. Mesothelin as a biomarker for targeted therapy[J]. Biomark Res, 2019, 7:18.

[47] LV J, ZHAO R, WU D, et al. Mesothelin is a target of chimeric antigen receptor T cells for treating gastric cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 18.

[48] MORELLO A, SADELAIN M, ADUSUMILLI P S. Mesothelin-targeted CARs: driving T cells to solid tumors[J]. Cancer Discov, 2016, 6(2): 133-146.

[49] SOTOUDEH M, SHIRVANI S I, MERAT S, et al. MSLN (Mesothelin), ANTXR1 (TEM8), and MUC3A are the potent antigenic targets for CAR T cell therapy of gastric adenocarcinoma[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 5010-5017.

[50] LUO H, SU J, SUN R, et al. Coexpression of IL7 and CCL21 increases efficacy of CAR-T cells in solid tumors without requiring preconditioned lymphodepletion[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(20): 5494-5505.

[51] NADALIN S, KOIGSRAINER A, CAPOBIANCO I, et al. Auxiliary living donor liver transplantation combined with two-stage hepatectomy for unresectable colorectal liver metastases[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2019, 24(5): 651-658.

[52] BEBNOWSKA D, GRYWALSKA E, NIEDZWIEDZKA-RYSTWEJ P, et al. CAR-T cell therapy-an overview of targets in gastric cancer[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1894.

[53] HENZE J, TACKE F, HARDT O, et al. Enhancing the efficacy of CAR T cells in the tumor microenvironment of pancreatic cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(6): 1389.

[54] YANG L, WANG Y, WANG H. Use of immunotherapy in the treatment of gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(6): 5681-5690.

[55] CUI J W, LI L Y, WANG C, et al. Combined cellular immunotherapy and chemotherapy improves clinical outcome in patients with gastric carcinoma[J]. Cytotherapy, 2015, 17(7): 979-988.

[收稿日期] 2020-12-23