

嵌合抗原受体 T 细胞在体监测与追踪研究进展*

陈钊钊^{1,2} 梅恒^{1,2} 胡豫^{1,2}

[关键词] CAR-T 细胞;细胞标记;无创追踪;动态监测

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.03.016

[中图分类号] R733 [文献标志码] A

Research advances of monitoring and tracking chimeric antigen receptor T cell in vivo

Summary Chimeric antigen receptor T cells(CAR-T) therapy, in which T cells are genetically engineered to specifically recognize and kill targeted tumor cells, has been shown to be remarkably effective in the treatment of some refractory/recurrent leukemia and lymphoma. However, monitoring the migration and survival of CAR-T cells as well as quantifying their number and durability in vivo need further study, so that to determine their bio-distribution of vital organs and tissues. A series of imaging techniques, enabling noninvasively continuous localization and dynamic tracking of cells infused in vivo, have provided us with ideas. This review summarizes several in vivo CAR-T cell trafficking techniques, which are expected to provide guidance for CAR-T therapy in clinical practice.

Key words CAR-T cell; cell labeling; noninvasive tracking; dynamic monitoring

作为一种新兴的免疫治疗方式,嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells,CAR-T)疗法具有靶向性强和非 MHC 限制性的优势,该疗法是通过基因工程技术使 T 细胞表达靶向特异性肿瘤抗原的嵌合受体,从而杀伤特定肿瘤细胞^[1]。CAR-T 作为一种“活药”,其吸收、分布、代谢、排泄不符合传统药物的药代动力学。为进一步提高其疗效,需对 CAR-T 细胞的体内迁移、存活情况、生物分布、是否在靶及其数量、作用持久性以及不良反应等进一步研究。CAR-T 细胞成像技术能够实时动态追踪和监测输入患者体内的 T 细胞,为我们提供了解决这些问题的思路。本文主要介绍几种常用的 CAR-T 在体监测显像技术的研究进展。

1 CAR-T 疗法毒副作用及在体动态监测必要性

CAR-T 细胞疗法目前主要用于血液系统恶性肿瘤的治疗,在 CD19(+)白血病和淋巴瘤等难治性血液肿瘤治疗中表现出了颠覆性的缓解效果^[2]。其毒副作用包括细胞因子释放综合征(CRS)、神经毒性、脱靶毒性等^[3]。

CRS 是患者在输入 CAR-T 后,大量细胞因子级联释放所致^[4]。CRS 与 CAR-T 的过度扩增密切相关,这突出了连续监测体内功能 T 细胞数量

的必要性。此外,在接受 CAR-T 疗法的非中枢神经系统肿瘤患者的脑脊液中已经检测到了 CAR-T 细胞^[5]。2015 年的一项研究报道,并发神经毒性患者脑脊液中出现了高水平的 CAR-T 细胞^[6]。因此,观察 CAR-T 细胞在中枢神经系统的生物分布可能有助于神经毒性的预防和严重程度评估。脱靶毒性产生的原因系 CAR-T 细胞识别正常细胞上或多或少表达的靶抗原,并发挥杀伤效应,表现为“敌我不分”。Morgan 等^[7]对 1 例结肠癌肝肺转移的患者进行了抗 HER2 CAR-T 细胞治疗,在细胞输注后患者出现了呼吸窘迫,并在 5 天后死亡。推测其死亡原因是 CAR-T 细胞错误地识别了肺上皮低水平表达的 HER2,造成了致命的肺水肿。显然,为了尽量预防或减轻脱靶效应带来的组织损伤,对可能表达靶抗原的重要器官如肺、心、肝、肾内的 CAR-T 细胞进行动态监测的意义十分重大。综上,分析体内 CAR-T 细胞生物分布对毒副作用的管理极其必要。

活体外周血采样通过 RT-qPCR、RNA-seq 和流式细胞术等可检测体内 CAR-T^[8],但只能检测其瞬时分布状态,无法连续性和整体性地实时动态监测。一系列 CAR-T 细胞成像技术为我们提供了思路,细胞成像能够无创性地连续追踪体内的 T 细胞,分析其是否在靶、有无发挥杀伤效应、作用的持久性和生物分布,并定量检测,具有临床转化的可能。依据成像探针标记细胞策略的不同,可分为间接标记和直接标记。间接标记系经基因工程技

*基金项目:湖北省杰出青年基金(No.2020CFA065)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

²湖北省肿瘤疾病细胞治疗临床医学研究中心

通信作者:胡豫,E-mail:dr_huyu@126.com

梅恒,E-mail:hmei@hust.edu.cn

术改造的 CAR-T 细胞能在体内募集探针或与成像底物相互作用,最终产生可检测的信号,又称报告基因显像。直接标记无需对 CAR-T 做基因改造,系成像探针直接进入胞内或结合于细胞表面^[9-10]。

2 间接标记

间接标记需依赖报告基因的共表达,报告基因是在构建 CAR 时通过慢病毒载体等技术转导 T 细胞,同时插入一段能辅助 T 细胞成像的基因。报告基因表达出有助于细胞成像的功能蛋白,后者能介导 CAR-T 细胞对成像探针的募集或结合^[10]。

该基因能长期稳定表达功能蛋白,故在 CAR-T 的整个生命周期可反复成像。探针的摄取依赖于活细胞对功能蛋白的表达,所以死细胞不会携带成像探针。此外,该基因可经有丝分裂传递给子代细胞,避免了细胞群扩增导致的探针稀释。

目前已用于 CAR-T 在体监测的报告基因根据探针募集的方式不同分为:酶报告基因、受体报告基因、转运体报告基因,各种报告基因均有相应的成像探针(表 1)。

表 1 常见的报告基因及探针

报告基因	成像探针	显像模式	CAR-T 靶点	验证模型	参考文献
HSV1-tk	¹⁸ F-FHBG	PET	IL-13 zatakine	临床研究	[11-12]
HSV1-sr39tk	¹⁸ F-FHBG	PET	B7H3	小鼠骨肉瘤异种移植模型	[13]
eDFHR	¹⁸ F-TMP	PET	GD2	小鼠骨肉瘤异种移植模型	[14]
hSSTR2	⁶⁸ Ga-DOTATOC	PET	ICAM-1	小鼠未分化甲状腺癌异种移植模型 小鼠急性淋巴细胞白血病异种移植模型	[15]
hPSMA	¹⁸ F-DCFPyL	PET	CD19	模型	[16]
DAbR1	⁸⁶ Y/ ¹⁷⁷ Lu-AABD	PET/SPECT	CD19	小鼠急性淋巴细胞白血病皮下瘤异种移植模型	[17]
hNIS	^{99m} TcO ₄ ⁻	SPECT	PMSA	小鼠前列腺癌异种移植模型	[18]
	¹⁸ F-BF ₄ ⁻ / ^{99m} TcO ₄ ⁻	PET/SPECT	Pan-ErbB	小鼠乳腺癌异种移植模型	[19]

2.1 酶报告基因显像

酶报告基因的成像原理是该基因可编码一种作用于特定放射性示踪底物(成像探针)的酶,使底物发生磷酸化,随后外排受阻,滞留于胞内,从而对表达该基因的细胞特异性成像。这种策略的主要优势是磷酸化示踪剂的诱捕信号放大,即一分子酶能作用于多分子底物,磷酸化的底物分子都被诱捕于细胞内,致使检测到的信号强度比报告蛋白表达量高出多个数量级^[20-21]。

HSV1-tk 及其突变型 HSV1-sr39tk 是目前应用最为广泛和成熟的报告基因,后者能募集的底物是前者的 2 倍,能明显提高成像的敏感性^[22]。其成像探针是碘、氟等放射性元素标记的尿嘧啶核苷和无环鸟苷衍生物,包括 FIAU、FEAU、FHBG、FHPG、FPCV 等^[23]。Yaghoubi 等^[11]将 HSV1-tk 导入细胞毒性 T 细胞,用于 1 例 57 岁多形性胶质母细胞瘤患者的治疗,并同时通过¹⁸F-FHBG 监测体内的 CAR-T 细胞。通过 PET 发现在胶质瘤切除部位有显著的¹⁸F-FHBG 积累,并且在远端胼胝体肿瘤也观测到了 CAR-T 信号。Keu 等^[12]开展了一项利用 HSV1-tk 追踪 CAR-T 细胞的临床试验。这一试验构建了共表达 HSV1-tk 和靶向 IL-13 zatakine CAR 的 CAR-T 细胞。同样以¹⁸F-FHBG 为探针,对 CAR-T 细胞进行 PET 纵向追踪。这些患者在输注超过 1×10⁷ CAR-T 后,肿瘤复发

部位或切除部位¹⁸F-FHBG 的积累增加了 2 倍。

此外,HSV1-tk 和 HSV1-sr39tk 也可作为自杀基因,一方面在更昔洛韦等无毒性无环鸟苷前体药物加入后,HSV1-tk 将其磷酸化为单磷酸底物,再在胞内磷酸激酶催化下生成三磷酸产物,后者能阻断细胞增殖时 DNA 的合成,致使被转入该基因的细胞“自杀”,另一方面可通过旁观者效应累及未转入该基因的邻近细胞,扩大其杀伤作用^[24]。Murty 等^[13]充分发挥了 HSV1-sr39tk 作为酶报告基因和自杀基因的双重作用,一方面这种成像/自杀消蚀报告基因系统能够对 CAR-T 细胞作高灵敏度的可视化监测,研究 CAR-T 细胞的体内迁移和增殖;另一方面可同时作为一个自杀开关在适当时机清除 CAR-T 细胞,以限制潜在的毒性。该团队以¹⁸F-FHBG 作为 PET 探针,在小鼠胫骨原位骨肉瘤模型中发现靶向 B7H3 CAR-T 在脾脏和肿瘤中的归巢效应。同时在更昔洛韦处理后,荷瘤小鼠体内 CAR-T 细胞逐渐减少。

HSV1-tk 和 HSV1-sr39tk 均属病毒源性基因,故其编码的蛋白质对人体具有免疫原性,存在被免疫系统清除的风险,这是其主要缺陷。

2.2 受体报告基因显像

受体报告基因显像的成像机制是表达该受体基因的细胞能与放射性核素标记的配体探针相结合,通过配体探针的显像可间接获取受体表达水

平、表达部位的信息。不同于酶报告基因显像,受体和配体一般以1:1的比例结合,故受体报告基因成像缺乏信号放大作用^[10]。可用于报告基因显像的受体可以是膜蛋白,也可以是表达于细胞膜上的抗原,甚至位于胞内。

TMP是一种磺胺类抗菌剂,能够与胞内的二氢叶酸还原酶结合并抑制其活性。Sellmyer等^[14]基于此,开发了共表达抗GD2 CAR和eDFHR的CAR-T细胞。抗GD2 CAR使CAR-T细胞靶向识别并杀伤GD2(+)肿瘤细胞,而胞内表达的eDFHR则作为特殊的“受体”与¹⁸F-TMP结合,实现探针的捕获。在荷GD2(+)骨肉瘤小鼠第7天和第13天获得的PET/CT显示,CAR-T细胞早期在脾脏中驻留,随后则靶向归巢至肿瘤。最后,该团队计算出每mm³可以检测到约11 000个CD8(+)CAR-T细胞。

eDFHR为大肠杆菌来源的基因,存在免疫原性,因此人源性报告基因亟需探究。hSSTR2与hPSMA等人源性基因引起了人们的重视。Vedvyas等^[15]构建了靶向未分化甲状腺癌过表达的ICAM-1的CAR-T细胞,同时以hSSTR2作为报告基因,后者与成像探针⁶⁸Ga-DOTATOC特异性结合,通过PET捕捉到肿瘤中CAR-T数量呈扩张和缩减的双相动力学模式。Minn等^[16]构建了共表达CD19嵌合受体和hPSMA的CAR-T,利用与hPSMA有高亲和力的¹⁸F-DCFPyL追踪CD19(+)ALL小鼠模型中的CAR-T细胞,发现外周血和骨髓中CAR-T的数量与肿瘤部位有显著差异。hSSTR2与hPSMA作为人源性基因,其表达产物无免疫原性,但其在正常组织和细胞上或多或少的表达可能导致假阳性信号的出现。

Krebs等^[17]提出了一种新的PET受体报告基因来示踪体内CAR-T细胞。DAbR1包括一个抗DOTA抗体单链片段和人CD4跨膜结构域,前者能够与⁸⁶Y/¹⁷⁷Lu标记的AABD不可逆性共价结合。该报告基因/探针组合的优点是DOTA系用于临床的MRI造影剂和核素螯合剂。此外,该组合以无限亲和力为特征,有助于检测DAbR1的表达,因为其允许探针在目标位点持续共价结合。为了证明DAbR1/AABD报告系统用于监测过继转移的T细胞,该课题组研究了抗CD19 CAR-T在皮下CD19(+)ALL小鼠模型中的迁移,通过PET和SPECT,证实CAR-T细胞成功归巢到肿瘤。体外放射自显影和免疫组织化学证实了这一结果。

2.3 转运体报告基因显像

转运体报告基因显像的成像机制系细胞能表达某种跨膜转运蛋白,在其介导下放射性核素标记的探针被转运到细胞内。一分子转运蛋白可以将多分子探针转运到胞内,使探针在细胞内富集。因

此,类似于酶报告基因显像,转运体报告基因显像也有信号放大作用^[10]。

hNIS依赖钠泵活动形成的势能向胞内转运I⁻,也能转运其他与I⁻半径相似的单价阴离子^[25]。Emami-Shahri等^[18]将hNIS作为报告基因,用^{99m}TcO₄⁻通过SPECT捕捉到抗PMSA CAR-T细胞在高、低肿瘤负荷小鼠前列腺癌模型中的振荡模式。Volpe等^[19]以^{99m}TcO₄⁻和¹⁸F-BF₄⁻作为成像探针,对小鼠乳腺癌模型中表达hNIS和抗HER2的CAR-T细胞分别进行了SPECT和PET显像追踪,发现肿瘤归巢的CAR-T数量与免疫检查点PD-L1的表达量呈反比。因此,hNIS能转运多种核素探针,这为CAR-T在体可视化示踪显像模式提供了多种选择。

与其他人源性报告基因产物相似,hNIS也不存在免疫原性。但在正常组织,hNIS主要表达于甲状腺滤泡上皮细胞,在其他组织如唾液腺、腮腺、胃肠道等也有不同程度的表达^[26]。显然,这会导致假阳性信号。

3 直接标记

直接标记系成像探针能够直接进入或结合CAR-T细胞,常用共孵育和电穿孔等技术在体外标记,待细胞输入体内,再行体内示踪。直接标记操作较为简单,无需对CAR-T细胞做额外基因工程改造,但其弊端也显而易见。首先,探针与CAR-T结合后会随着细胞的扩增逐渐稀释,导致信号减弱;其次,CAR-T细胞死亡后,探针依旧存在,这会引发假阳性信号^[9-10]。根据显像模式的不同,直接标记可分为经SPECT、PET、MRI等几种,三者均有其成像探针(表2)。

一项研究以¹¹¹In-羟喹啉标记靶向HER2 CAR-T对乳腺癌骨转移患者做了初步临床试验^[27],通过SPECT发现CAR-T细胞在24 h内分布到包括颅骨、胸骨、双侧肱骨近端和右骶骨在内的所有转移部位。相较于SPECT,PET具有高灵敏度的优势,利用PET示踪剂直接标记CAR-T细胞的体内研究屡见不鲜。Lee等^[28]用长半衰期核素⁸⁹Zr-DFO(t_{1/2}=78.4 h)标记抗CD19 CAR-T细胞,PET/MRI显示在第1个小时CAR-T主要在肺部和肝脏出现。随时间推移,CAR-T逐渐从肺中迁出,并主要积聚于肝脏,部分在脾脏。以⁸⁹Zr-羟喹啉标记CAR-T在小鼠胶质母细胞瘤和前列腺癌异种移植模型上的示踪研究也有报道^[29]。Harmsen等^[30]开发了一种基于PET/NIRF纳米颗粒的双模态显像探针,一方面螯合的⁸⁹Zr可用于PET显像,另一方面二氧化硅纳米粒具有近红外光效应。通过鱼精蛋白和肝素的促入胞作用,该团队成功对靶向hCEA的CAR-T细胞做了非基因组标记。该探针在hCEA(+)腹腔卵巢癌模型中

实现了腹腔注射 CAR-T 的 PET/NIRF 双模态全身长期示踪。结果表明,在注射后第 1、7 和 14 天,肿瘤组织的生物发光成像信号与 CAR-T 携带的 PET/NIRF 影像均有不同程度重叠。然而,长半衰期正电子核素标记的 CAR-T 在肝脏和脾脏中存活数天甚至数周,有效剂量的过度吸收势必存在生物安全问题。Wang 等^[31]用短半衰期正电子核素 ⁶⁸Ga($t_{1/2} = 67.6 \text{ min}$) 标记 CAR-T,在体内进行

无创追踪(至少 6 h),对比 ⁸⁹Zr 标记,发现二者 CAR-T 在相同组织(肺、肝脏和脾脏)中的分布存在显著相关性。早期 CAR-T 细胞的分布和归巢行为与其体内长期命运高度相关。而 ⁶⁸Ga 标记 CAR-T 细胞的有效吸收剂量仅为 ⁸⁹Zr 的 1/24,这有利于临床转化。不同于共孵育直接标记,利用电穿孔技术将 ⁶⁴Cu 修饰的金纳米粒探针标记 CAR-T 的体内 PET 显像亦有报道^[32]。

表 2 常见的直接标记及显像探针

成像探针	标记方式	显像模式	CAR-T 靶点	验证模型	参考文献
¹¹¹ In-羟喹啉	共孵育	SPECT	HER2	临床研究	[27]
⁸⁹ Zr-DFO	共孵育	PET	CD19	小鼠淋巴瘤异种移植模型	[28]
⁸⁹ Zr-羟喹啉	共孵育	PET	IL-13R α 2 和 PSCA	小鼠胶质母细胞瘤和前列腺癌异种移植模型	[29]
⁸⁹ Zr-二氧化硅纳米标签	鱼精蛋白和肝素促入胞	PET/NIRF	hCEA	小鼠腹腔卵巢癌异种移植模型	[30]
⁶⁸ Ga-羟喹啉	共孵育	PET	CD19	小鼠伯基特淋巴瘤血液瘤模型及 CD19(+)K562 皮下瘤异种移植模型	[31]
⁶⁴ Cu-AuNPs	电穿孔	PET	CD19	正常小鼠	[32]
⁸⁹ Zr-DFO-ICOS 单抗	抗原-抗体结合	PET	mCD19	鼠源性淋巴瘤模型	[33]
PFC	共孵育	MRI	EGFRvIII	小鼠胶质母细胞瘤异种移植模型	[34]
TAT-PFC 纳米乳剂	细胞穿膜肽引导入胞	MRI	EGFRvIII	小鼠胶质母细胞瘤异种移植模型	[35]
USPIO	PLL 中和作用促进内吞	MRI	EGFRvIII	小鼠胶质母细胞瘤异种移植模型	[36]

与上述体外直接标记 CAR-T 后再输入体内显像示踪不同,Simonetta 等^[33]发现 T 细胞诱导协同刺激因子(ICOS)在 CAR-T 靶向杀伤肿瘤激活时,不论在体内还是体外的表达均会上调,且相比于 CD38、CD69 等分子,其表达维持较长时间。故将其作为检测 CAR-T 活化的靶点,利用 ⁸⁹Zr-DFO 标记 ICOS 单抗,对活化 CAR-T 细胞做体内 PET 示踪,而无需掺入报告基因或进行体外生物标记。在淋巴瘤小鼠模型输入 CAR-T 后第 5 天,发现了活化 CAR-T 在骨髓中的归巢效应。

MRI 具有无电离辐射、较好的软组织对比度、高空间分辨率等优势^[9]。以 MRI 探针标记 CAR-T 细胞进行示踪的研究也不少见。Chapelin 等^[34]使用 PFC 标记抗 EGFRvIII 的 CAR-T,在第 2、7 和 14 天采集完整的组织和器官进行全样本 ¹⁹F 核磁信号检测,以定量 CAR-T 细胞在荷胶质瘤小鼠模型中的分布。结果显示,与未转导 CAR 的 T 细胞相比,CAR-T 细胞在肿瘤和脾脏中的归巢性和持久性更强。但 CAR-T 内吞功能差,PFC 共孵育直接标记效率较低。为改善标记率,Hingorani 等^[35]通过 TAT 肽(一种细胞穿膜肽)修饰 PFC 纳米乳

剂,以促进 PFC 的 CAR-T 入胞,每个 CAR-T 细胞可获得约 10^{12} 个氟原子的标记,与不含 TAT 的纳米乳剂相比,标记效率提高了 8 倍以上。另一项研究同样利用胶质瘤模型追踪 USPIO 标记的抗 EGFRvIII CAR-T 细胞^[36],USPIO 表面修饰的 PLL 能够中和细胞膜表面的负电荷,从而有利于入胞。该研究采用 MRI 在输入 CAR-T 细胞前后监测胶质瘤,以 SWI 检测肿瘤内标记的 CAR-T,该序列对 USPIO 引起的 T2 弛豫时间缩短高度敏感,呈现为低信号。输入 USPIO CAR-T 后,SWI 显示肿瘤内有多发点样低信号,在输入第 7 和 14 天检测到了更多的低信号。

4 总结与展望

细胞成像技术能对体内的 CAR-T 细胞进行无创追踪,在评价其生物分布和疗效上具有重要价值。直接标记虽操作简单,无需对 CAR-T 做额外基因改造,但不能监测 CAR-T 的在体活性,报告基因显像既能监测其活性,又能反复成像,具有临床转化的潜能。此外,目前的 CAR-T 细胞示踪研究大多是基于动物肿瘤模型的临床前试验,下一步要做的是将这些进行转化,指导临床治疗。最后,

TCR-T 与 CAR-NK 用于血液肿瘤和实体瘤的治疗研究正在火热进行中^[37-38],细胞追踪和在体可视化监测对其治疗也有极大的指导意义,这是未来研究的重要方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Larson RC, Maus MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(3): 145-161.
- [2] Fousek K, Watanabe J, Joseph SK, et al. CAR T-cells that target acute B-lineage leukemia irrespective of CD19 expression [J]. *Leukemia*, 2021, 35(1): 75-89.
- [3] Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management [J]. *Blood Rev*, 2019, 34: 45-55.
- [4] Freyer CW, Porter DL. Cytokine release syndrome and neurotoxicity following CAR T-cell therapy for hematologic malignancies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5): 940-948.
- [5] Hu Y, Sun J, Wu Z, et al. Predominant cerebral cytokine release syndrome in CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cell therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 70.
- [6] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9967): 517-528.
- [7] 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.
- [8] Hu Y, Huang J. The Chimeric Antigen Receptor Detection Toolkit [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1770.
- [9] Liu Z, Li Z. Molecular imaging in tracking tumor-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) [J]. *Theranostics*, 2014, 4(10): 990-1001.
- [10] Kircher MF, Gambhir SS, Grimm J. Noninvasive cell-tracking methods [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(11): 677-688.
- [11] Yaghoubi SS, Jensen MC, Satyamurthy N, et al. Non-invasive detection of therapeutic cytolytic T cells with ¹⁸F-FHBG PET in a patient with glioma [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2009, 6(1): 53-58.
- [12] Keu KV, Witney TH, Yaghoubi S, et al. Reporter gene imaging of targeted T cell immunotherapy in recurrent glioma [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(373): eaag2196.
- [13] Murty S, Labanieh L, Murty T, et al. PET Reporter Gene Imaging and Ganciclovir-Mediated Ablation of Chimeric Antigen Receptor T Cells in Solid Tumors [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(21): 4731-4740.
- [14] Sellmyer MA, Richman SA, Lohith K, et al. Imaging CAR T Cell Trafficking with eDHFR as a PET Reporter Gene [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(1): 42-51.
- [15] Vedvyas Y, Shevlin E, Zaman M, et al. Longitudinal PET imaging demonstrates biphasic CAR T cell responses in survivors [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(19): e90064.
- [16] Minn I, Huss DJ, Ahn HH, et al. Imaging CAR T cell therapy with PSMA-targeted positron emission tomography [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw5096.
- [17] Krebs S, Ahad A, Carter LM, et al. Antibody with Infinite Affinity for In Vivo Tracking of Genetically Engineered Lymphocytes [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(12): 1894-1900.
- [18] Emami-Shahri N, Foster J, Kashani R, et al. Clinically compliant spatial and temporal imaging of chimeric antigen receptor T-cells [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1081.
- [19] Volpe A, Lang C, Lim L, et al. Spatiotemporal PET Imaging Reveals Differences in CAR-T Tumor Retention in Triple-Negative Breast Cancer Models [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(10): 2271-2285.
- [20] Mccracken MN. Thymidine Kinase PET Reporter Gene Imaging of Cancer Cells In Vivo [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1790: 137-151.
- [21] Kurtz DM, Gambhir SS. Tracking cellular and immune therapies in cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2014, 124: 257-296.
- [22] Black ME, Newcomb TG, Wilson HM, et al. Creation of drug-specific herpes simplex virus type 1 thymidine kinase mutants for gene therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(8): 3525-3529.
- [23] Mayer-Kuckuk P, Menon LG, Blasberg RG, et al. Role of reporter gene imaging in molecular and cellular biology [J]. *Biol Chem*, 2004, 385(5): 353-361.
- [24] Gambhir SS, Bauer E, Black ME, et al. A mutant herpes simplex virus type 1 thymidine kinase reporter gene shows improved sensitivity for imaging reporter gene expression with positron emission tomography [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(6): 2785-2790.
- [25] Eskandari S, Loo DD, Dai G, et al. Thyroid Na⁺/I⁻symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(43): 27230-27238.
- [26] Bruno R, Giannasio P, Ronga G, et al. Sodium iodide symporter expression and radioiodine distribution in extrathyroidal tissues [J]. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27(11): 1010-1014.
- [27] Stanton SE, Eary JF, Marzbani EA, et al. Concurrent SPECT/PET-CT imaging as a method for tracking adoptively transferred T-cells in vivo [J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 27.
- [28] Lee SH, Soh H, Chung JH, et al. Feasibility of real-time in vivo ⁸⁹Zr-DFO-labeled CAR T-cell trafficking using PET imaging [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1):

- e0223814.
- [29] Weist MR, Starr R, Aguilar B, et al. PET of Adoptively Transferred Chimeric Antigen Receptor T Cells with (89) Zr-Oxine[J]. J Nucl Med, 2018, 59(10): 1531-1537.
- [30] Harmsen S, Medine EI, Moroz M, et al. A dual-modal PET/near infrared fluorescent nanotag for long-term immune cell tracking [J]. Biomaterials, 2021, 269: 120630.
- [31] Wang XY, Wang Y, Wu Q, et al. Feasibility study of (68) Ga-labeled CAR T cells for in vivo tracking using micro-positron emission tomography imaging [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(5): 824-831.
- [32] Bhatnagar P, Li Z, Choi Y, et al. Imaging of genetically engineered T cells by PET using gold nanoparticles complexed to Copper-64 [J]. Integr Biol (Camb), 2013, 5(1): 231-238.
- [33] Simonetta F, Alam IS, Lohmeyer JK, et al. Molecular Imaging of Chimeric Antigen Receptor T Cells by ICOS-ImmunoPET[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1058-1068.
- [34] Chapelin F, Gao S, Okada H, et al. Fluorine-19 nuclear magnetic resonance of chimeric antigen receptor T cell biodistribution in murine cancer model[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17748.
- [35] Hingorani DV, Chapelin F, Stares E, et al. Cell penetrating peptide functionalized perfluorocarbon nanodroplets for targeted cell labeling and enhanced fluorine-19 MRI detection[J]. Magn Reson Med, 2020, 83(3): 974-987.
- [36] Xie T, Chen X, Fang J, et al. Non-invasive monitoring of the kinetic infiltration and therapeutic efficacy of nanoparticle-labeled chimeric antigen receptor T cells in glioblastoma via 7.0-Tesla magnetic resonance imaging[J]. Cytotherapy, 2021, 23(3): 211-222.
- [37] Marofi F, Abdul-Rasheed OF, Rahman HS, et al. CAR-NK cell in cancer immunotherapy; A promising frontier[J]. Cancer Sci, 2021, 112(9): 3427-3436.
- [38] 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.

(收稿日期: 2021-07-19)

中华医学会第十七次全国血液学学术会议征文、参会通知

由中华医学会、中华医学会血液学分会主办,上海市医学会承办,上海交通大学医学院附属瑞金医院协办的中华医学会第十七次全国血液学学术会议将于2022年9月23-25日在上海市举办。大会组委会诚挚邀请各位参加。

会议内容包括:1)继续教育:邀请国内外著名专家介绍血液病领域的最新进展;2)大会特邀报告:特邀国内外专家相关领域专题报告;3)大会报告,从投稿的论文中择优选出;4)专题发言按红细胞疾病、白细胞疾病、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、出血性疾病与易栓症,骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、造血干细胞移植、感染、实验诊断、中西医整合和血液基础研究等专题中择优选出。

会议征文的有关事项通知如下:

征文内容:有关感染、护理、白血病、淋巴瘤、实验诊断、骨髓瘤、基础研究、MDS/MPN、血栓与止血、红细胞疾病、细胞治疗、造血干细胞移植、中西整合医学等临床和实验研究结果论文均可投稿。

征文要求:(1)未在国内公开发行人物上发表的论文;(2)摘要一份,500字以内,摘要正文格式包括:目的、方法、结果和结论四部分,不要附图、表;(3)为保证投稿后的通讯效率,请第一作者尽量自行投稿并填写手机信息;(4)请登陆大会官网 www.cmacsh.org 进行在线投稿,不接受 E-mail 形式投稿。

截稿日期:2022年7月15日。

注册费:9月1日前注册交费的代表1000元/人,之后1400元/人;护士、学生700元/人(现场报到需出示证明文件以享受优惠)。未提前注册者现场不保证有全套资料。个人信息请填写完整,信息不完整将无法获得学分。

酒店预订:请登录大会网站 www.cmacsh.org 订房并交费。

大会秘书处:中华医学会学术会务部,联系电话:18612976547, E-mail: cmacsh@126.com, 10075882@qq.com

欢迎踊跃投稿、参会。