

• 专家论坛 •

CS1-BCMA 双靶 CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤
的研究进展胡豫^{1,2} 梅恒^{1,2} 李成功^{1,2}

专家简介:胡豫,医学博士、教授、主任医师、博士生导师,华中科技大学同济医学院附属协和医院院长,教育部生物靶向治疗重点实验室主任,华中科技大学血液病研究所所长。国家杰出青年科学基金获得者、国家科技进步二等奖获得者、全国创新争先奖章获得者、“长江学者”特聘教授、全国教书育人楷模获得者、全国优秀医院院长获得者、何梁何利基金奖获得者、中国医院管理突出贡献奖获得者。担任中华医学会血液学分会候任主委、中华医学会内科学分会副主委、中国医师协会血液科医师分会副会长、中国医院协会副会长、中国病理生理学会实验血液学会副主委、国际血栓与止血学会教育委员会委员。担任本专业国际刊物 *Thrombosis Research*、*Thrombosis and Haemostasis* 副主编,《临床内科杂志》《临床血液学杂志》《临床急诊杂志》主编、《中华血液学杂志》《中国医院管理》副主编、《中华医院管理杂志》编委等。从事血液病医疗工作 30 余年,主持临床一线工作。在各种疑难血液病的临床诊治方面具有丰富经验,特别是对出凝血疾病如难治免疫性血小板减少症、易栓症,恶性血液疾病如多发性骨髓瘤等方面具有较深造诣。

[摘要] 在难治/复发多发性骨髓瘤(refractory/relapsed multiple myeloma, RRMM)中,嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor-T, CAR-T)治疗代表了一项重大的科学进步,对许多患者来说,具有高反应率和长期缓解。尽管如此,肿瘤细胞表面靶抗原下调可导致反应较差和疾病复发。目前获批用于治疗 RRMM 的 CAR-T 细胞疗法仅针对 B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)。虽然 BCMA-CAR-T 细胞治疗的反应率高,但其对靶抗原的选择性压力可引起 BCMA 表达丢失和 MM 细胞逃逸。双靶 CAR-T 细胞理论上具有靶向性更广和减轻单靶逃逸的优势。BCMA 和 CS1 在 MM 细胞上高表达,被认为是 MM 免疫治疗的理想靶点。文章总结了商品化 BCMA-CAR-T 细胞治疗 RRMM 和 CS1-CAR-T 细胞治疗 MM 的研究进展,并重点讨论了 CS1-BCMA CAR-T 细胞治疗的早期试验结果。

[关键词] 多发性骨髓瘤;嵌合抗原受体 T 细胞治疗;B 细胞成熟抗原;CS1;双靶

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.07.002

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Research advance of CS1-BCMA bispecific CAR-T cell therapy in
multiple myelomaHU Yu^{1,2} MEI Heng^{1,2} LI Chenggong^{1,2}

(¹Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Hubei Clinical Medical Center of Cell Therapy for Neoplastic Disease)

Corresponding author: HU Yu, E-mail: dr_huyu@126.com

Abstract In refractory/relapsed multiple myeloma (RRMM), chimeric antigen receptor-T (CAR-T) cell

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

therapy represents a significant scientific advancement, with high response rates and long-term remission for many patients. However, target antigen downregulation on tumor cells can lead to poor response and disease recurrence. Currently, CAR-T cell therapy approved for the treatment of RRMM only targets B cell maturation antigen(BCMA). Although BCMA-CAR-T cell therapy has a high response rate, its selective pressure on target antigens can cause BCMA loss and MM escape. Bispecific CAR-T cells theoretically have the advantages of broader targeting and less single-target escape. BCMA and CS1 are highly expressed on MM cells and are considered ideal targets for MM immunotherapy. This review summarizes the research progress of commercial BCMA-CAR-T cell therapy for RRMM and CS1-CAR-T cell therapy for MM and focuses on the primary results of CS1-BCMA CAR-T cells.

Key words multiple myeloma; chimeric antigen receptor-T cell therapy; B cell maturation antigen; CS1; bispecific

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是最常见的血液恶性肿瘤之一,全球每年病死患者约10万^[1]。随着新药的研发和应用,MM患者预后明显改善,5年生存率从约30%提高到约60%,但MM仍不可治愈,患者表现为持续抵抗或最终复发^[2-4]。嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor-T, CAR-T)开启了难治/复发性多发性骨髓瘤(refractory/relapsed multiple myeloma, RRMM)的治疗新纪元。

B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)是隶属于肿瘤坏死超家族的一种跨膜糖蛋白,其表达随着B细胞分化而上调,在B细胞分化和浆细胞存活中发挥重要作用^[5]。BCMA广泛而限制性地表达于晚期记忆B和浆细胞,高表达于MM细胞,不表达于人正常组织和造血干细胞,是治疗MM的一个理想靶点^[6]。截至2024年5月30日,2款BCMA-CAR-T细胞产品艾基维仑赛和西达基奥仑赛获得美国食品药品监督管理局批准,2款BCMA-CAR-T细胞产品伊基奥仑赛和泽沃基奥仑赛获得国家食品药品监督管理局批准,用于治疗RRMM。BCMA-CAR-T细胞治疗RRMM的安全性较好,应答率很高,但仅半数患者在1年内能维持缓解。多项研究观察到BCMA⁺和BCMA⁻的混合复发,BCMA⁺复发提示CAR-T细胞体内杀伤活性或存续能力不足,BCMA⁻复发提示在CAR-T选择性压力下肿瘤细胞出现免疫逃逸^[7-9]。同时,MM细胞本身具有显著的异质性,给单靶免疫治疗提出了挑战。双靶CAR-T细胞有望缓解单靶脱靶及靶向单一等限制性,是目前研究的重要方向。

CS1也称为CD319、SLAMF7和CRACC,是信号淋巴细胞激活分子相关受体家族的一员,在初治和复发的MM细胞上均高表达,同时在NK、T和B细胞也有相对低水平表达,不表达于髓系细胞和造血干细胞,是治疗MM的靶点之一^[10]。CS1在MM表达的功能尚未完全阐明,可能通过c-maf介导与骨髓间质细胞结合进而促进MM细胞黏附、克隆生长和肿瘤形成^[11]。Elotuzumab利用人

源luc63抗体,是首个也是目前唯一获批治疗RRMM的CS1靶向单克隆抗体^[12-13]。CS1-CAR-T细胞治疗需要克服靶向脱靶毒性,目前研究集中于前临床阶段。据报道在BCMA-CAR-T细胞回输后,少数复发患者出现了不可逆的BCMA丢失,但其MM细胞仍保留CS1表达^[14]。因此,联合CS1和BCMA有望增强RRMM的靶向免疫治疗,本文就CS1-CAR-T和CS1-BCMA CAR-T细胞治疗MM的研究现状和进展进行综述。

1 商品化 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM

艾基维仑赛又名bb2121,是由慢病毒载体构建的鼠源二代BCMA CAR-T细胞,以4-1BB为共刺激结构域。其I期临床研究CRB-401共治疗了33例RRMM患者,其中剂量爬坡阶段21例,剂量扩展阶段12例^[15]。剂量爬坡阶段要求患者的MM细胞至少有50%表达BCMA,剂量扩展阶段不要求肿瘤BCMA表达。整体反应率(overall response rate, ORR)为85%,完全缓解率(complete response rate, CRR)为45%,微小残留病(minimal residual disease, MRD)阴性率为89%(灵敏度为0.01%)。肿瘤BCMA表达与临床反应无关,外周血CAR扩增峰值和0~28 d扩增曲线下面积(AUC₀₋₂₈)与疗效相关。中位随访11.3个月,40%(6/15)完全缓解的患者复发,中位无进展生存(progression-free survival, PFS)为11.8个月,中位持续反应时间(duration of response, DOR)为10.9个月,中位总体生存(overall survival, OS)未达到。细胞因子释放综合征(cytokines releasing syndrome, CRS)发生率为76%,其中6%为严重CRS;42%的患者发生神经毒性,3%为3级。KarMMa研究是为了评估bb2121治疗三药(蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、CD38靶向的单克隆抗体)暴露后RRMM患者的安全性和有效性^[16]。128例患者接受bb2121回输,ORR为73%,CRR为42%,MRD阴性率为26%(灵敏度为0.001%)。AUC₀₋₂₈与临床反应相关,更高的AUC₀₋₂₈预示着更深的反应和更长的PFS。中位随访13.3个月,中位PFS为8.8个月,中位DOR为

10.7 个月,中位 OS 为 19.4 个月。不良反应与 CRB-401 研究相当。

西达基奥仑赛又名 LCAR-B38M 和 JNJ-68284528,是一种利用慢病毒载体构建的 BCMA 双表位靶向的鼠源二代 CAR-T 细胞,以 4-1BB 为共刺激结构域。国内首次报道了单中心 57 例 RRMM 患者接受环磷酰胺预处理后分 3 d 回输 LCAR-B38M 的疗效和安全性^[17]。ORR 为 88%,CRR 为 74%,MRD 阴性率为 63% (灵敏度 0.01%),BCMA 表达与临床疗效无关。中位随访 8 个月,20% (10/50) 的缓解患者进展或复发,中位 PFS 为 15 个月,中位 DOR 为 14 个月,中位 OS 未达到。CRS 发生率为 90%,其中 7% 为严重 CRS;只有 1 例患者发生神经毒性,且为 1 级。国内另 3 个中心报道了 17 例 RRMM 患者用氟达拉滨和环磷酰胺预处理后分 3 d 回输 LCAR-B38M 相比于单用环磷酰胺预处理后单次回输的疗效和安全性,两种治疗模式的疗效和 CRS 无明显区别^[18]。ORR 为 88.2%,CRR 为 76.5%。中位随访 13.9 个月,46.7% (7/15) 的缓解患者进展或复发。1 年 PFS 率为 52.9%,1 年 OS 率为 82.3%。100.0% 的患者发生 CRS,35.0% 为严重 CRS。CARTITUDE-1 是 JNJ-68284528 在美国开展的 1b/2 期多中心临床研究^[19-20],ORR 为 97.9%,CRR 为 82.5%。中位随访 12.4 个月,26% (25/97) 的缓解患者复发或进展。1 年 PFS 率和 OS 率分别为 77% 和 89%,27 个月的 PFS 率和 OS 率分别为 54.9% 和 70.4%。95% 的患者发生 CRS,4% 为严重 CRS;免疫效应细胞相关的神经毒性 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) 发生率为 17%,严重占 2%。在中国的多中心临床研究 CARTIFAN-1 中,西达基奥仑赛表现出相似的疗效和安全性^[21]。

鼠源 BCMA-CAR-T 细胞研究表明复发或进展与患者体内产生抗 CAR 抗体有关^[18],人源化或全人源 CAR 理论上可减少免疫源性。伊基奥仑赛又名 CT103A,是一种全人源的二代 BCMA-CAR-T 细胞,以 4-1BB 为共刺激结构域。I 期研究纳入 18 例患者,ORR 为 100%,CRR 为 72.2%^[22]。4 例鼠源 BCMA-CAR-T 细胞治疗失败的患者接受 CT103A 回输后均获得缓解,其中 3 例达到严格意义的完全缓解 (stringent complete response, sCR)。CT103A 显著的初步结果促使随后国内多中心临床研究 FUMANBA-1 的开展^[23]。中位随访 12.2 个月,103 例 RRMM 接受治疗,100 例患者评估疗效,ORR 为 95%,CRR 为 74%,中位随访 12.2 个月,中位 DOR 和 PFS 未达到,80% 的 sCR 患者实现超过 1 年的完全缓解。12 例前线接受

CAR-T 细胞治疗的患者,ORR 为 75%,CRR 为 41.7%。93.2% 的患者发生 CRS,1 例为 4 级;2 例患者发生 ≤ 2 级 ICANS,自行缓解。13.3% 的患者体内检测到抗 CAR 抗体,12 个月和 15 个月的 CAR 存续率分别为 51.0% 和 45.5%。

泽沃基奥仑赛又名 CT053,包含全人源 BCMA 单链可变区 (single-chain variable fragment, scFv)。I 期临床研究要求患者 MM 细胞至少 50% 是 BCMA⁺,共 24 例患者接受治疗,ORR 为 87.5%,CRR 为 79.2%^[24]。中位随访 17.4 个月,1 例患者疾病进展。中位 PFS 为 18.8 个月,中位 DOR 为 21.8 个月,中位 OS 未达到。安全性良好,无 3 级以上 CRS 和 ICANS。II 期临床研究 LUMMICAR 1 治疗了 102 例 RRMM 患者,ORR 为 92.8%,CRR 为 42.2%^[25]。中位随访 7.6 个月,6 个月 PFS 率为 90.2%,6 个月 DOR 为 92.2%,中位 OS 未达到。90.2% 发生 CRS,严重 CRS 占 6.9%;ICANS 发生率为 2%,均为 1~2 级。在美国多中心的 I 期临床试验 LUMMICAR 2 中,中位随访 6 个月,CT053 展现了相似的有效性和安全性^[26]。

2 CS1-CAR-T 细胞治疗 MM

CS1-CAR-T 细胞在体内外具有强大且一致的抗骨髓瘤活性,相关研究结果总结于表 1^[27-36]。首个报道的 CS1-CAR-T 细胞利用逆转录病毒载体构建,以 CD28 作为共刺激结构域,表现出对 MM 细胞 CS1 依赖性的细胞毒性,在原位小鼠模型中可有效清除 MM 细胞并延长小鼠生存^[27]。然而 CS1 在一部分正常淋巴细胞上表达,CS1-CAR-T 细胞面临靶向脱靶毒性的挑战^[10]。CS1-CAR-T 细胞表现出对 CS1^{+/high} 正常淋巴细胞的选择性自绞杀,但保留了 CS1^{-/low} 功能性淋巴细胞^[28-29]。CS1 有 2 个胞外区,远端可变结构域和近端恒定结构域。靶向远端可变结构域的 luc90-CS1-CAR-T 细胞在培养过程中会出现自绞杀现象,形成 CS1⁻ luc90-CS1-CAR-T 细胞,这种 CAR-T 细胞在高肿瘤负荷的系统性 MM 小鼠模型中展现出显著疗效,且 CS1 敲除对于 CAR-T 细胞功能没有影响^[28]。Luc63-CS1-CAR-T 细胞会选择性杀伤 CS1^{+/high} 淋巴细胞,CS1⁻ luc63-CS1-CAR-T 细胞可以快速扩增并维持正常功能,在体外可以有效杀伤原代 MM 细胞,在 MM 小鼠模型中可以有效控制髓内和髓外病变^[29]。为了避免 CS1-CAR-T 细胞治疗导致淋巴细胞减少进而发生严重感染事件,添加自杀基因也是一种可行的策略^[30]。

来那度胺可增强 CS1-CAR-T 细胞的免疫功能,包括细胞毒性、记忆维持、Th1 细胞因子产生和免疫突触形成。同时,来那度胺增强了 CS1-CAR-

T 细胞的体内外抗肿瘤活性和持久性^[31]。利用 TALEN 技术敲除 T 细胞的 TRAC 和 CS1 基因构建“现货供应型”UCARTCS1,可避免 TCR 介导的移植物抗宿主反应和 CS1 介导的自绞杀现象^[32-33]。UCARTCS1 可在体内外特异性识别和杀

伤 MM 细胞,对于初治和难治的原代 MM 细胞具有相似的毒性,表明前线治疗不影响 UCARTCS1 治疗的敏感性。然而,CS1-CAR-T 细胞的临床研究结果尚未见报道。

表 1 CS1-CAR-T 和 CS1-BCMA CAR-T 细胞治疗 MM 的研究进展

CS1-CAR 设计	载体	T 细胞	体外研究	体内研究	靶向脱靶毒性	参考文献
CS1 scFv 来自杂交瘤细胞,CD28 为共刺激结构域,CD3 ζ 为胞内区	Pinco 逆转录病毒	健康供者 T 细胞	NCI-H929,IM9, MM. 1S,RPMI-8226, 原代 MM 细胞	MM. 1S 和 IM9 小鼠模型	未评估	[27]
靶向 CS1 远端可变区的 Luc90-scFv, CD28 和 4-1BB 为共刺激结构域,CD3 ζ 为胞内区	慢病毒	健康供者 T 细胞	MM. 1S,CS1-KD MM. 1S,原代 MM 细胞	MM. 1S 和 OPM2 小鼠模型	CD8 ⁺ CAR-T 细胞自绞杀, 敲除 CS1 可缓解	[28]
Luc63-scFv, CD28 为共刺激结构域,CD3 ζ 为胞内区	epHIV7 慢病毒	健康供者 T 细胞	NCI-H929,OPM2, MM. 1S,CS1-K562, 原代 MM 细胞	MM. 1s 小鼠模型	选择性杀伤 CS1 ^{+/high} 淋巴细胞	[29]
Luc90-scFv 和 Luc63-scFv,CD28 为共刺激结构域,CD3 ζ 为胞内区,iCasp9 自杀基因	Gamma 逆转录病毒	健康供者 T 细胞	CS1-RPMI-8226, CS1-K562,MM. 1S, 原代 MM 细胞	MM. 1S 的局部肿瘤和全身肿瘤小鼠模型	CD8 ⁺ CAR-T 细胞自绞杀, 不影响 CAR-T 细胞扩增	[30]
靶向 CS1 的 scFv, CD28 为共刺激结构域,CD3 $\zeta\zeta$ 为胞内区	pHIV7 慢病毒	健康供者 T 细胞	KG1a,MM. 1R, MM. 1S,U266B, LCL OKT3	MM. 1S 小鼠模型	未评估	[31]
靶向 CS1 的 scFv	未报道	TALEN 技术敲除健康供者 T 细胞的 TRAC 和 CS1 基因	MM. 1S,原代 MM 细胞	原代 MM 细胞的 PDX 小鼠模型	对外周血单个核细胞和造血干细胞无杀伤	[32]
靶向 CS1 的 scFv	未报道	TALEN 技术敲除健康供者 T 细胞的 TRAC 和 CS1 基因	MM. 1S,L363,UM9, U266,原代 MM 细胞	MM 小鼠模型	未评估	[33]
BCMA-scFv-4-1BB-CD3 ζ 和 CS1-scFv-4-1BB-CD3 ζ 以 P2A 连接	慢病毒	健康供者 T 细胞	MM. 1S,RPMI-8226, U266,原代 MM 细胞	MM. 1S 小鼠模型, K562-CS1 和 K562-BCMA 混合和单独小鼠模型	未评估	[34]
Luc63-scFv-cBCMA-scFv(11D5.3), 4-1BB 为共刺激结构域, CD3 ζ 为胞内区	逆转录病毒	健康供者 T 细胞	BCMA ⁺ /CS1 ⁻ MM. 1S, BCMA ⁻ /CS1 ⁺ MM. 1S, BCMA ⁺ /CS1 ⁺ MM. 1S	BCMA ⁺ /CS1 ⁺ , BCMA ⁺ /CS1 ⁻ 和 BCMA ⁻ /CS1 ⁺ MM. 1S 1:1:1 小鼠模型	对 CD8 ⁺ T 细胞无杀伤	[35]
CS1-scFv(7A8D5)-BCMA-scFv, 4-1BB 为共刺激结构域, CD3 ζ 为胞内区	慢病毒	健康供者 T 细胞	MM. 1S,CHO-BCMA, CHO-CS1	MM. 1S 小鼠模型	未评估	[36]

3 BCMA-CS1 双靶 CAR-T 细胞治疗 MM

与单靶 CAR-T 细胞相比,具有 2 个完整且独立的 BCMA-CAR 和 CS1-CAR 的复合 CAR-T 细胞在 MM 小鼠模型中发挥了显著的抗骨髓瘤作用^[34]。与复合 CAR-T 细胞相比,串联 BCMA/CS1 CAR-T 细胞具有更佳的 CAR 表达和功能,在保证最小自绞杀的情况下,保持了优越的增殖和杀伤能力^[35]。受此启发,本研究团队设计了一种串联二代双靶 CS1-BCMA CAR,其包含一种新型的抗 CS1 scFv(克隆 7A8D5)^[36]和一种新型抗 BCMA scFv(克隆 4C8A)^[37]。在临床前研究中,双靶 CS1-BCMA CAR-T 细胞可有效杀伤 MM 细胞^[36]。

在 I 期临床研究(NCT04662099)中,16 例 RRMM 患者接受了 CS1-BCMA CAR-T 细胞回输^[38]。38% 的患者发生了 CRS,31% 为 1~2 级;未观察到神经毒性。在 13 例骨髓有 MM 细胞浸润的患者中,CS1-BCMA CAR-T 细胞治疗的 ORR 为 100%,CRR 为 46%,MRD 阴性率为 100%(灵敏度 0.001%)。中位随访 8 个月,1 年 OS 率和 PFS 率分别为 72.73% 和 56.26%。4 例患者获得中位 17 个月的持续 sCR,4 例患者经历了明确的 BCMA⁺ 或 CS1⁺ 的复发或进展。1 例前线接受 BCMA-CAR-T 细胞治疗失败的患者获得临床反应。患者缓解深度与 MM 负荷、MM 细胞上的 BCMA⁺ 和 CS1⁺ 比例、sBCMA 和血清 M 蛋白水平、基线时 R-ISS 分期以及既往治疗无关。CS1-BCMA CAR-T 细胞为靶向治疗失败或肿瘤负荷重的患者提供了治疗希望。

本研究率先在 3 例患者中探索了口服来那度胺维持治疗(10 mg/d,21 d/月)。患者 10 和 11 达到了更深的缓解,但患者 10 和 15 最终复发或进展,患者 11 维持持续的 sCR,CAR-T 细胞回输后来那度胺的维持需要进一步探究。3 例单纯髓外病变(solitary extramedullary disease,sEMD)患者未获得临床反应。sEMD 是一种罕见的浆细胞异常疾病,占 2.8%~5.0%,提示预后较差^[39-40]。髓外病变及其治疗耐药的确切分子机制尚不完全清楚。CAR-T 细胞浸润不佳是其对 sEMD 无反应的主要原因,也是 CAR-T 细胞治疗实体瘤面临的挑战。在 sEMD 中 mTOR 信号通路上调,Jak-STAT 信号通路下调。mTOR 信号传导和细胞代谢是癌症的相互决定因素。JAK/STAT 通路构成了一个快速的膜-核信号模块,并诱导癌症各种关键介质的表达^[41]。WNT10A 属于 Wnt 家族,与 MM 细胞表面的 syndecan-1 相互作用,通过破坏成骨细胞分化来介导其增殖、迁移、抵抗和溶骨病变^[42]。进一步探索这些信号通路和关键分子在 sEMD 中的

作用,将为阐明 sEMD 的形成和耐药机制提供新的方向,并为 CAR-T 细胞的联合治疗提供新思路。

CS1-CAR-T 细胞治疗的主要挑战是其对 CS1^{+/high} 正常淋巴细胞的选择性自绞杀,这可能导致严重的淋巴细胞减少和感染并发症^[28-29]。在 CARTUDE-1 试验中,99.0% 的患者出现 3~4 级淋巴细胞减少,87.5% 在回输 1 个月内恢复到 ≤2 级^[20]。58% 的患者发生感染,10.3% 为 3~4 级肺炎^[19]。在 CARTIFAN-1 试验中,91.7% 的患者发生 3~4 级淋巴细胞减少,31.3% 的患者观察到 3~4 级肺炎^[21]。CS1 靶向 elotuzumab 未增加 RRMM 患者淋巴细胞减少和感染的风险^[13]。在 CS1-BCMA CAR-T 研究中,100% 的患者出现 3~4 级淋巴细胞减少,87.5% 在回输后 1 个月内恢复到 ≤2 级。感染发生率为 38%,31% 为 3~4 级肺炎。在 CS1-BCMA CAR-T 细胞产品中,CAR⁺ T 细胞保留了与 CAR⁻ T 细胞相似的 CS1 表达。与 CS1-CAR-T 细胞相比,CS1-BCMA CAR-T 细胞对 CS1⁺ 靶细胞的杀伤较弱^[35]。CS1 靶向在 CS1-BCMA CAR 中似乎不会引起靶向脱靶毒性,这可能与其结构构象有关,需要进一步研究。

4 结语

随着越来越多的新药进入临床试验和获批上市,MM 治疗充满希望。CAR-T 细胞治疗通过单次回输就可能实现长期缓解,在未来 MM 治疗中可能发挥同自体造血干细胞移植类似的重要作用。本文总结了商品化 BCMA-CAR-T 细胞治疗的临床试验结果,并进一步阐明了 CS1-CAR-T 和 CS1-BCMA CAR-T 细胞治疗 MM 的研究进展。首个 CS1-BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 的临床试验表明,CS1-BCMA CAR-T 细胞具有良好的临床疗效和安全性,没有诱导明显的自绞杀,未增加感染风险,未观察到靶点下调导致的免疫逃逸。改善 CAR-T 细胞的浸润、持久性和表型是未来改善患者长期预后的关键策略。开发新靶点如 GPRC5D、FCRL5 及设计新型 CAR 将为 RRMM 患者提供更多治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies [J]. Blood, 2008, 111(5): 2516-2520.
- [3] Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, et al. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma

- in the twenty-first century: a population-based study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 830-834.
- [4] Ozaki S, Harada T, Saitoh T, et al. Survival of multiple myeloma patients aged 65-70 years in the era of novel agents and autologous stem cell transplantation. A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network [J]. *Acta Haematol*, 2014, 132 (2): 211-219.
- [5] O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells [J]. *J Exp Med*, 2004, 199(1): 91-98.
- [6] 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.
- [7] Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2267-2280.
- [8] Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2210-2221.
- [9] Green DJ, Pont M, Sather BD, et al. Fully human bcma targeted chimeric antigen receptor T cells administered in a defined composition demonstrate potency at low doses in advanced stage high risk multiple myeloma [J]. *Blood*, 2018, 132: 1011.
- [10] 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.
- [11] Tai YT, Soydan E, Song WH, 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.
- [12] Tai YT, Dillon M, Song WH, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu [J]. *Blood*, 2008, 112(4): 1329-1337.
- [13] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(7): 621-631.
- [14] Da Vià MC, Dietrich O, Truger M, et al. Homozygous BCMA gene deletion in response to anti-BCMA CAR-T cells in a patient with multiple myeloma [J]. *Nat Med*, 2021, 27(4): 616-619.
- [15] Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (18): 1726-1737.
- [16] Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8): 705-716.
- [17] Zhao WH, Liu J, Wang BY, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 141.
- [18] Xu J, Chen LJ, Yang SS, et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(19): 9543-9551.
- [19] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CAR-TITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 314-324.
- [20] Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1265-1274.
- [21] Mi JQ, Zhao WH, Jing HM, et al. Phase II, open-label study of ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor-T-cell therapy, in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma (CARTIFAN-1) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1275-1284.
- [22] Wang D, Wang J, Hu G, et al. A phase 1 study of a novel fully human BCMA-targeting CAR(CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2021, 137(21): 2890-2901.
- [23] Li C, Wang D, Fang B, et al. Updated Results of Fumanba-1: A Phase 1b/2 Study of a Novel Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells (CT103A) in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma [J]. *Blood*, 2022, 140 (Suppl 1): 7435-7436.
- [24] Yang M, Zhang WH, Yu K, et al. A novel BCMA CAR-T-cell therapy with optimized human scFv for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: results from phase I clinical trials [J]. *Haematologica*, 2022, 107(8): 1960-1965.
- [25] Chen WM, Fu CC, Fang BJ, et al. Phase II study of fully human BCMA-targeting CAR-T cells (zevorcabtagene autoleucel) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1): 4564-4565.
- [26] Kumar SK, Baz RC, Orlowski RZ, et al. Results from lummicar-2: a phase 1b/2 study of fully human B-cell

- maturation antigen-specific CAR T cells (CT053) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136: 28-29.
- [27] Chu JH, He S, Deng YC, et al. Genetic modification of T cells redirected toward CS1 enhances eradication of myeloma cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(15): 3989-4000.
- [28] O'Neal J, Ritchey JK, Cooper ML, et al. CS1 CAR-T targeting the distal domain of CS1 (SLAMF7) shows efficacy in high tumor burden myeloma model despite fratricide of CD8⁺ CS1 expressing CAR-T cells[J]. *Leukemia*, 2022, 36(6): 1625-1634.
- [29] Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7⁺ normal lymphocytes[J]. *Blood*, 2017, 130(26): 2838-2847.
- [30] Amatya C, Pegues MA, Lam N, et al. Development of CAR T cells expressing a suicide gene plus a chimeric antigen receptor targeting signaling lymphocytic-activation molecule F7[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 702-717.
- [31] Wang XL, Walter M, Urak R, et al. Lenalidomide enhances the function of CS1 chimeric antigen receptor-redi-rected T cells against multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1): 106-119.
- [32] Mathur R, Zhang Z, He J, et al. Universal SLAMF7-Specific CAR T-Cells As Treatment for Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2017, 130(Suppl 1): 502-502.
- [33] Korst CLBM, Bruins WSC, Cosovic M, et al. Preclinical Activity of Allogeneic CS1-Specific CAR T-Cells (UCARTCS1) in Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl 1): 4215-4216.
- [34] Chen KH, Wada M, Pinz KG, et al. A compound chimeric antigen receptor strategy for targeting multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 402-412.
- [35] Zah E, Nam E, Bhuvan V, et al. Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2283.
- [36] Golubovskaya V, Zhou H, Li F, et al. Novel CS1 CAR-T cells and bispecific CS1-BCMA CAR-T cells effectively target multiple myeloma[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1422.
- [37] Berahovich R, Zhou H, Xu S, et al. CAR-T cells based on novel BCMA monoclonal antibody block multiple myeloma cell growth[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9): 323.
- [38] Li CG, Xu J, Luo WJ, et al. Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2024, 38(1): 149-159.
- [39] Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma[J]. *Blood*, 2000, 96(6): 2037-2044.
- [40] Finsinger P, Grammatico S, Chisini M, et al. Clinical features and prognostic factors in solitary plasmacytoma[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(4): 554-560.
- [41] Hu XY, Li J, Fu MR, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 402.
- [42] van Andel H, Kocemba KA, Spaargaren M, et al. Aberrant Wnt signaling in multiple myeloma: molecular mechanisms and targeting options[J]. *Leukemia*, 2019, 33(5): 1063-1075.

(收稿日期: 2024-06-04)