

急性髓系白血病免疫治疗方式及研究进展

林婧祎, 张宇晶, 高锦程, 洪珞珈

哈尔滨医科大学附属第四医院血液科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要:急性髓系白血病(AML)是不成熟的造血细胞在骨髓内聚集、不断扩增并抑制造血的一类疾病,其核心治疗方案近30年基本保持不变,但疾病的预后及生存率仍不理想。然而,目前针对机体免疫机制的研究使得免疫治疗得到不断完善,因此免疫治疗可能成为今后治疗AML的有效方案,为该病的预后及生存率提供了新的武器。免疫治疗的执行方案包括:异基因造血干细胞移植、靶向治疗(基因工程T细胞、单克隆抗体等)等多种途径,通过不同机制杀伤肿瘤细胞。异基因造血干细胞移植作为AML最有效的治疗,通过免疫介导的移植物抗白血病效应根除白血病细胞,能有效预防AML复发。移植技术和单倍体移植模式进展使得“人人都能进行造血干细胞移植”。靶向治疗,如基因工程T细胞(嵌合抗原受体T细胞)、单克隆抗体、新型双特异性单抗,能特异性杀伤表达特殊抗原的白血病细胞而不伤害正常细胞,将成为AML免疫治疗的新策略。其他如自然杀伤细胞,结合NK细胞治疗可安全、有效降低AML复发风险,此外,增强NK细胞活性可能是今后最佳的白血病治疗方案。虽然现在仍有部分方案尚处于研究阶段,但免疫治疗将成为今后治疗AML的重要手段。本文将对目前AML免疫治疗的研究进展及相关分子学机制进行综述。

关键词:急性髓系白血病;T淋巴细胞;免疫治疗

中图分类号: R733.71 R730.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)10-1763-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.10.037

Advances in new approaches for the immunotherapy of acute myeloid leukemia LIN Jing-yi, ZHANG Yu-jing, GAO Jin-cheng, et al. Department of Hematology, the Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Acute myeloid leukemia(AML) is a kind of disease of hematopoietic cells in bone marrow immature aggregation, continuous amplification and suppression of hematopoiesis. Its core treatment in recent 30 years remained unchanged, but the survival rate and the prognosis of the disease is still not ideal. However, current research on the immune mechanism of the immune therapy has been perfected, so the immune therapy may be an effective solution in the treatment of AML, provides a new weapon for the prognosis and the survival rate of the disease. The protocols for immunotherapy include allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, targeted therapies (gene engineered T cells, monoclonal antibodies, etc.), killing tumor cells through different mechanisms. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, as the most effective treatment for AML can effectively prevent the recurrence of AML by immune mediated graft versus leukemia effect and eradicate leukemic cells. Advances in transplantation and haploidentical transplantation have enabled everyone to have a stem cell transplant. Targeted therapy, such as genetically engineered T cells (T cells, chimeric antigen receptor) monoclonal antibody, novel bispecific monoclonal antibody can specifically kill specific antigen expression of leukemia cells without harming normal cells will become a new strategy for AML immunotherapy. Other therapies, such as natural killer cells and NK cells, are safe and effective in reducing the risk of AML recurrence. In addition, increasing NK cell activity may be the best treatment for leukemia in the future. Although some programs are still in the study stage, immunotherapy will be an important treatment for AML in the future. This paper will review the current research progress of AML immunotherapy and related molecular mechanism.

Key words: Acute Myeloid Leukemia; T lymphocyte; Adoptive Immunotherapy

2000年温伯格和哈纳汉描述了肿瘤的特征为无限复制,且通过促进血管生成获取营养,侵袭和转移。2011年进一步提出了肿瘤免疫逃逸理论,他们认为这是肿瘤生长的核心机制之一。急性髓系白血病(AML)的肿瘤免疫特性则最为突出^[1]。髓细胞在机体免疫系统中发挥重要的作用,树突状细胞、巨噬细胞、粒细胞和血小板的活化,是激活和维持机体适应性免疫与固有免疫的重要因素。未成熟的髓系细胞比如

白血病细胞则具有抑制机体免疫功能的作用。髓系细胞,特别是树突状细胞(DC)是先天性和获得性免疫的关键调节剂,并且由这些细胞表现出的免疫调节功能是由它们的分化、成熟和活化状态所决定的。在过去的几年中数据表明,DC也是抗肿瘤免疫应答的关键调节因子。不论是起源于骨髓或胸腺的淋巴祖细胞,均在淋巴组织和外周组织中含有DC,这群细胞负责对宿主的免疫监视作用和调节免疫应答反应。DC前体可分化成多种免疫活性不同的亚群,而这些细胞不同的免疫功能则和其成熟程度及活化状态紧密相连。不成熟的DC具有较强的吞噬功能,并且可以结合宿主体

基金项目: 黑龙江省青年科学基金项目(QC2012C050);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12521204)

通信作者: 洪珞珈, E-mail: hongluojia@sina.com

内相容性细胞抗原。在机体稳态情况下,这些不成熟 DC 要么无法对它们获取的抗原产生免疫应答,要么对这些抗原产生较为强烈的免疫耐受。另一方面,很多因素诸如炎症介质、CD40L 等都可以刺激未成熟 DC,使这些细胞活化、成熟,成为具有激活免疫系统活性的引发器。活化后的 DC 可以上调共刺激分子,细胞因子及招募淋巴细胞聚集所必须的趋化因子,以激活免疫清除功能,清除宿主体内具有危险性的抗原。除了抵抗外来病原体的作用外,DC 也已证明是诱导抗肿瘤免疫应答的重要成分。荷瘤宿主体内,DC 的主要功能即为激活 CTL,并将肿瘤抗原通过 MHC 途径递呈到活化的 CTL,从而识别并杀伤肿瘤细胞^[2-3]。髓细胞与免疫系统的交互联系也因此为 AML 的免疫治疗提供了可能性,使其可以将白血病细胞作为靶点进行杀伤。虽然 AML 的免疫治疗仍处于起步阶段,但目前具备了多种可能性机制为其今后发展提供了诸多有效机制。

1 常规治疗方案

30 多年前,“3+7”方案(柔红霉素 3 d 联合阿糖胞苷 7 d)可使约 60% 的 AML 患者缓解,也因此成为治疗儿童和成人急性白血病的标准诱导治疗方案。上世纪 90 年代临床专家即开始关注缓解后治疗方案及其获益,并进行了大量的研究,其中包括高剂量阿糖胞苷化疗或造血干细胞移植(HSCT)。虽然儿童急性白血病的缓解率和总生存率现在分别大于 90% 和 60%^[4],但现有的治疗方案仍然基于蒽环类药物、核苷类似物及密集的缓解后治疗^[5]。为了提高 AML 患者的预后,临床也采用包括米托蒽醌与去甲氧柔红霉素的替代治疗^[6]、阿糖胞苷强化^[7]治疗等方案。然而大多数临床研究显示各治疗组的结局并不存在显著差异^[8]。尽管有这些令人失望的结果,但个体化治疗、支持性护理及造血干细胞移植将有助于提高治疗效果^[9]。

干细胞移植治疗白血病的疗效表明,抗肿瘤免疫可有效消除和防止白血病复发。事实上,许多研究表明,与化疗相比,造血干细胞移植的复发率明显降低^[10]。然而,由于造血干细胞移植具有很高的死亡率,因此在缓解期进行造血干细胞移植的适应证仍有争议。目前的情况显示,美国推荐的可适用 HSCT 的人群大于欧洲^[10]。近年来,随着支持治疗的改进和更全面的 HLA 和 NK 分型有助于降低造血干细胞移植治疗的副作用^[11]。酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)已成为目前重要的化疗方案之一。例如,FLT3 基因(FLT3 ITD)可引发约 15% 的儿童和 30% 的成人 AML,且与不良结局相关,FLT3-ITD/野生型 FLT3 比例较高的个体表现更为显著^[12]。索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼和其他 FLT3 抑制剂可有效抑制 FLT3 突变,但长期使

用这些药物则会出现耐药现象,这主要与 D835 或 F691 激酶区点突变引起有关^[13]。crenolanib, 新型酪氨酸激酶抑制剂,对于索拉非尼(Sorafenib)耐药的 AML 小鼠模型有较好的治疗作用,提示该剂可以延长临床受益^[13]。虽然 TKIs 提供了不同的白血病治疗方案,但仍处于发展阶段,临床需要更多的治疗策略。

2 单克隆抗体治疗方案

目前可用于治疗 AML 的潜在抗原包括 CD33、CD123 和 CD47,其中 CD33 是研究人员集中关注的热点^[14]。2000 年吉妥单抗奥左米星被用于治疗复发性 AML^[15]。多项在成人及儿童新诊断白血病患者的临床随机试验提示儿童^[16]GO 与常规化疗联合治疗可降低复发的风险,提高无事件生存率,并可能提高总生存期。Meta 分析表明,复发风险低的患者是 GO 的最佳适应人群,中度复发风险人群获益较少,而高风险人群则无法通过 GO 治疗获益^[17]。

由于毒副作用和耐药性相关的局限性,研究人员已开发出一种新型的抗 CD33 抗体(SGN-CD33A)结合卡奇霉素^[18]。SGN-CD33A 诱导治疗 AML 小鼠的疗效优于 GO,目前正在进行 I 期临床试验(nct023265-84,nct01902329)。为了提高 CD33 靶向治疗疗效,目前的方法是直接衔接的双特异性 T 细胞 CD33/CD3 (BiTE)抗体,如 AMG 330^[18]。其机制是将肿瘤抗原与 T 细胞受体(TCR)桥接,从而直接发挥 T 细胞杀伤肿瘤细胞的功能。动物研究表明,AMG 330 能够招募 T 细胞,从而有效发挥 CD33 依赖的细胞毒作用。类似于 BiTE,NK 细胞的双特异性杀伤抗体可靶向 CD16。CD16xCD33 特异性抗体及 CD16xCD33xCD123 抗体已经证明可诱导 NK 细胞发挥细胞毒作用,消除表达 CD33 的急性白血病细胞^[19]。

3 自然杀伤细胞治疗方案

自然杀伤(NK)细胞可以在未暴露过的情况下靶向杀灭白血病细胞^[20]。2002 年首次有研究证实,杀伤抑制受体(KIR)与供体不匹配的 NK 细胞可通过异基因造血干细胞移植治疗 AML,后来该结论被更多研究证实^[21]。随后,有研究人员发现,在 AML 患者体内输注 NK 细胞可减少免疫耐受并不会出现移植物抗宿主疾病^[21]。虽然这些结果提示结合 NK 细胞治疗可安全、有效降低 AML 复发风险,但仍需要更多的临床研究证实。此外,增强 NK 细胞活性可能是今后最佳的白血病治疗方案。目前用来提高 NK 细胞数量和活性的方案,包括扩增活化的 NK 细胞、RXR 激动剂或 γ 谱系特异性抗体,如抗 CD33^[22]。增强 NK 细胞杀伤活性的另一种方法是抗体阻断抑制性 KIR,其可阻断 KIRs,这种方法最近被证明在 AML 患者体内是安全的^[23]。调节性 T 细胞(Treg)减少可能会抑制供体 NK 细胞的

增殖,也抑制可以应用的NK细胞治疗方案。最近的一项临床试验表明,用IL-2联合白喉毒素融合蛋白抑制宿主调节性T细胞可增加NK细胞的增殖并用来治疗成人复发性AML^[24]。

4 T细胞治疗进展

髓系细胞在免疫系统中的作用之一是其可能限制免疫系统识别白血病细胞。然而,机体并不存在完成的抗AML系统,特异性T细胞无法检测抗蛋白酶3、白细胞特异抗原(WT1)等^[25]。此外,一些数据表明,T细胞应答的程度与疗效呈正相关。这样的研究结果的解读需谨慎,该结果可能仅反映了肿瘤的免疫原性的差异与不同的生物或其他混杂因素的影响,而不能反应特异性T细胞反应在AML的进展。在造血干细胞移植后,异基因淋巴细胞大量扩增,从而增加了T细胞的免疫源性,以此有效治疗白血病并防治复发^[26]。但目前仍不清楚AML是如何在免疫系统的重塑下发生的,其机制仍需要进一步研究。

通过体外将白血病相关抗原转移至白血病特异型T细胞内可有效提高T细胞的肿瘤杀伤作用^[27]。T细胞免疫治疗的另一种方法是体外扩增肿瘤特异性T细胞,并转移到患者体内^[28]。激活抗原特异性T细胞输注不需要原位免疫刺激。为确保大量所需的特异性T细胞,可以通过修改这类细胞的基因以此促进TCR的增殖。扩增肿瘤特异性T细胞的研究已经在黑色素瘤和其他恶性肿瘤中得到证据。但与AML有关的研究数据还不完善^[29]。研究的前景依然具有吸引力,特别是考虑到存在白血病细胞的骨髓和其他造血器官在TCR增殖时可以带来的临床获益。

由于胸腺发育的限制,自体AML特异性TCR可能无法精准的杀伤白血病细胞。然而,TCR可以通过修改及重塑增强肿瘤免疫应答^[30]。免疫敏感性低的异种异体移植TCR可通过HLA转基因小鼠或其他品种的小鼠进行免疫处理从而得到亲和力更高的TCR的异种抗原免疫或其他物种形成可能允许高亲和力的TCR的生产。另外,研究人员采用结构分析和分子动力学鉴定氨基酸热点的存在,发现突变明显且稳定性高的TCR CDR3环可增加TCR结合自由能和亲和力。也有研究者通过体外进化技术产生高亲和力的TCR,重塑TCR的过程也必须谨慎^[30],因为TCR基因突变也会产生新的性质,某种程度上会增加不良反应的发生率。事实上,TCR-MHC复合物多数是针对MHC而非其特异性抗原,一旦此类复合物表达增加可能会改变TCR识别能力,限制其与配体的结合。因此,在临床治疗前应彻底分析进行基因修饰后的受体的安全性。

TCR通常依赖CD4或CD8共受体识别抗原-MHC

复合物。当亲和力增加,TCR可能将独立与共受体系统^[31]。增强TCR亲和力的治疗方案可以使CD4和CD8 T细胞的识别功能增强。虽然对T细胞免疫治疗的主要执行者是CD8效应细胞,但近年来研究发现CD4 T细胞也对某些肿瘤细胞具有杀伤作用,且对于CD8细胞的增殖有积极的意义。因此这2种类型的细胞共同移植对于AML的治疗是有利的。

4.1 T细胞免疫应答的限制 肿瘤细胞通过下调MHC分子表达以及降低抗原递呈进而发生免疫逃逸是T细胞治疗需要克服的难题。多数AML为程序性死亡受体(PD-L1)阳性,肿瘤细胞表达PD-L1和PD-2,与T细胞和NK细胞表达的PD-1结合后,对T细胞活化产生抑制性信号,下调SHP-2磷酸酶信号发生免疫逃逸^[32]。AML可以表达IDO,另一 γ 干扰素诱导基因,通过耗竭色氨酸降解副产物生成,抑制细胞免疫和促进调节性T细胞(Treg)的形成^[33]。大量的调节性T细胞可能在骨髓微环境中聚集,这些可以使AML细胞抑制CTLA-4的表达增加,增加腺苷产生及其他机制。考虑到多个抑制性信号抑制T细胞过继转移,联合免疫治疗将可能是未来发展的一个趋势。PD-1阻滞剂nivolumab治疗AML的研究也在进行(NCT022755-33)^[34]。类似于靶向PD-1的抗体,负性T细胞调节因子CTLA-4的抗体可用于治疗AML。CTLA-4通过2种机制抑制T细胞活化,一是T细胞活化时CTLA-4表达增加,与其受体CD80和CD86相互作用可抑制T细胞活化。二是CTLA-4构成性表达于调节性T细胞(Tregs),在免疫抑制中发挥关键性作用。Tregs以CTLA-4依赖方式下调DSs中CD80和CD86,使得DCs不能启动免疫反应。CTLA-4抗体ipilimumab被批准用于转移性恶性黑色素瘤,一些临床试验显示能改善患者总生存。有报道显示Tregs数量增多与AML不良结局具有相关性^[35]。靶向CTLA-4治疗AML的早期试验正在进行(NCT01757639)^[36]。

成功的细胞疗法可使移植的T细胞具有更长的作用效果。治疗性T细胞的增殖动力、肿瘤细胞消亡及临床疗效之间的联系,可能与传统的依靠药代动力学与药效学定义的生物制剂有很大的不同。目前研究发现AML患者体内的T细胞抗原决定簇不是肿瘤特异性,任何成功的细胞免疫治疗都可能增加延长骨髓抑制的风险。研究证实细胞毒治疗可以消除相关风险,并可以在造血干细胞移植前将“自杀基因”dimerizable HSV-TK和caspase 9植入细胞内^[37]。

4.2 嵌合抗原T细胞 嵌合抗原受体T细胞^[38](chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T),是将能识别某种肿瘤抗原的抗体的抗原结合部与CD3- ζ 链或Fc ϵ R1 γ 的胞内部分在体外偶联为一个嵌合蛋白,通过基因转

导的方法转染患者的 T 细胞,使其表达 CAR。当患者自身 T 细胞被重新修饰后则产生大量肿瘤特异性 CAR-T。CAR 包含有细胞外抗原结合域、跨膜域、信号细胞内结构域。胞外结构域是典型的单链可变片段(scFv)源于肿瘤特异性单克隆抗体。应用抗体衍生的结构域识别抗原有 3 个优点:①抗体不依赖 MHC 递呈,即 CARs 为非 HLA 限制性,不承担与内源性 TCR 链错配的任何风险;②抗体结合抗原比 TCARs 有更高的亲和力,形成更稳定的免疫突触;③治疗更精准,由于 CAR-T 细胞是应用基因修饰患者自体的 T 细胞,利用抗原抗体结合的机制,能克服肿瘤细胞通过下调 MHC 分子表达以及降低抗原递呈等免疫逃逸,让肿瘤细胞无所逃遁。

CAR-T 细胞的临床疗效首先在 B 细胞恶性肿瘤中得到证实。cd19-41bb- ζ CAR-T,是最开始进行临床应用的,随后 cd19-cd28- ζ CAR 由 Brentjens 和 Sadelain 用于治疗难治性急性淋巴细胞白血病和更成熟的 B 细胞白血病/淋巴瘤^[39]。上述发现使得 CAR-T 治疗髓细胞白血病成为一种可能。除了 CD19-CAR 的初步成功,其他 CAR-T 也被临床研究证实有效。目前对于 CAR 治疗的不良反应报道主要为体内可能会产生抗 CAR 抗体、细胞因子释放综合征等,如果处理不当会严重威胁患者的生命^[40]。设计 CAR 识别区域是 CAR 治疗前的重要先决因素。目前研究人员将重点放在用 CD33-CAR 治疗 AML^[41]。在体外和临床前实验中证实 CD33-CAR-T 细胞具有较好的疗效。CD33 在绝大多数的白血病细胞中均有表达,且在造血干细胞中无表达。初步研究中发现 1 例患者可被 CD33-CAR 治愈^[42]。此外 CD44v6、CD123 等 AML 干细胞抗原也被发现可用于替代 CD33^[43]。

有研究测试了二代 CD123 CAR-T 细胞,它是由 1 个 CD123 CAR 和 CD28 共刺激分子组成^[44]。这种 CAR-T 细胞在转基因小鼠体内表现出了有效的抗白血病效应,而且在体外实验中发现,利用 AML 患者 T 细胞制作成的 CD123 CAR-T 细胞能够重新杀伤患者自身的白血病细胞。他们还将 CD123 CAR-T 细胞与脐血中的 CD34⁺ 细胞共培养,仍然能培养出正常的细胞集落,提示 CD123 CAR-T 细胞对脐血中 CD34⁺ 细胞并没有杀伤作用。Tettamanti S 等^[45]也在细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞上加上了二代 CD123 CAR,即一代 CD123 CAR CIK 细胞,证实了 CD123 CAR-T 的抗白血病效应及靶向性。然而,目前尚无 CD123 CAR-T 成功治疗 AML 患者的报道,究其原因可能如下^[46]:①最佳的 CAR 设计尚不清楚。例如如何选择共刺激分子及其数量、细胞膜外连接片段的长度等。②CAR-T 细胞的制备技术尚不成熟。③

CAR-T 细胞在体内的存在时间尚无法合理控制。④不良反应。目前临床上报道的不良反应主要有 B 淋巴细胞“再障”、细胞因子释放综合征及神经系统毒性。⑤无法有效克服肿瘤微环境的抑制作用。因此,治疗过程需在有丰富免疫治疗经验的医生指导下进行,以降低治疗风险。

目前研究也在更积极的开拓可与 CAR 联合的抗原,包括 PD-L1、IDO 及一些抑制因子等。AML 是一种多样化的髓样癌,因此无法通过单一靶点治疗所有的临床亚型。有效的治疗应可以清除发生转化的肿瘤干细胞,同时清除由此干细胞分化而成的下一代细胞,因此所需设计的区域则更为复杂多变。

5 结论

在过去的几十年,AML 的基础治疗方案未发生重要的突破。虽然个体化治疗、替代治疗等方式取得了一定的进步,但仍不足以满足 AML 的治疗需要。免疫治疗,通过攻击肿瘤的抗原结构,未来可能作为现有治疗方案的补充方案。目前的研究也证实免疫治疗的疗效取得了突破性的进展,今后应在发挥自身优势的情况下,最大限度地减少治疗的毒副作用,与常规治疗有效结合更好的治疗 AML 并预防复发。

参考文献

- [1] Bachanova V, Cooley S, DeFor TE, et al. Clearance of acute myeloid leukemia by haploidentical natural killer cells is improved using IL-2 diphtheria toxin fusion protein [J]. *Blood*, 2014, 123 (25): 3855-3863.
- [2] Baker SD, Zimmerman EI, Wang YD, et al. Emergence of polyclonal FLT3 tyrosine kinase domain mutations during sequential therapy with sorafenib and sunitinib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20): 5758-5768.
- [3] Blankenstein T, Leisegang M, Uckert W, et al. Targeting cancer-specific mutations by T cell receptor gene therapy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 4(33): 112-119.
- [4] 邱国胜, 于洁. 儿童复发难治性急性白血病分子靶向治疗进展 [J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(17): 2604-2607.
- [5] Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(177): 177-198.
- [6] Casucci M, Nicolis di RB, 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.
- [7] Chan WK, Suwannasaen D, Throm RE, et al. Chimeric antigen receptor-redirected CD45RA-negative T cells have potent antileukemia and pathogen memory response without graft-versus-host activity [J]. *Leukemia*, 2015, 29(2): 387-395.
- [8] Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, et al. Donor killer cell Ig-like receptor B haplotypes, recipient HLA-C1, and HLA-C mismatch enhance the clinical benefit of unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia [J]. *J Immunol*, 2014, 192(10): 4592-4600.
- [9] Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia; results from Study AML-BFM 2004 [J].

- Blood, 2013, 122(1):37-43.
- [10] De VK, Van VE, Lahmar Q, et al. Myeloid-derived suppressor cells as therapeutic target in hematological malignancies [J]. *Front Oncol*, 2014, 8(4):349.
- [11] Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with De Novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk; results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531 [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3021-3032.
- [12] Gasiorowski RE, Clark GJ, Bradstock K, et al. Antibody therapy for acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(4):481-495.
- [13] Gill S, June CH. Going viral; chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies [J]. *Immunol Rev*, 2015, 263(1):68-89.
- [14] Gill S, Tasian SK, Ruella M, et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells [J]. *Blood*, 2014, 123(15):2343-2354.
- [15] Gleason MK, Ross JA, Warlick ED, et al. CD16xCD33 bispecific killer cell engager (BiKE) activates NK cells against primary MDS and MDS CD33 + targets [J]. *Blood*, 2014, 123(19):3016-3026.
- [16] Hourigan CS, Karp JE. Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(8):460-471.
- [17] Jones BS, Lamb LS, Goldman F, et al. Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 27(5):254.
- [18] Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, et al. CD33 Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells Exhibit Potent Preclinical Activity against Human Acute Myeloid Leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 9(8):1637-1647.
- [19] Klein L, Kyewski B, Allen PM, et al. Positive and negative selection of the T cell repertoire; what thymocytes see (and don't see) [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(6):377-391.
- [20] Kobayashi E, Kishi H, Muraguchi A. A novel system for cloning human TCRs; Cutting short the way to TCR-based anticancer therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(1):e27258.
- [21] Kronig H, Kremmler L, Haller B, et al. Interferon-induced programmed death-ligand 1 (PD-L1/B7-H1) expression increases on human acute myeloid leukemia blast cells during treatment [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(3):195-203.
- [22] Krupka C, Kufer P, Kischel R, et al. CD33 target validation and sustained depletion of AML blasts in long-term cultures by the bispecific T-cell-engaging antibody AMG 330 [J]. *Blood*, 2014, 123(3):356-365.
- [23] Kung Sutherland MS, Walter RB, Jeffrey SC, et al. SGN-CD33A: a novel CD33-targeting antibody-drug conjugate using a pyrrolbenzodiazepine dimer is active in models of drug-resistant AML [J]. *Blood*, 2013, 122(8):1455-1463.
- [24] Laszlo GS, Gudgeon CJ, Harrington KH, et al. Cellular determinants for preclinical activity of a novel CD33/CD3 bispecific T-cell engager (BiTE) antibody, AMG 330, against human AML [J]. *Blood*, 2014, 123(4):554-561.
- [25] Leung W. Infusions of allogeneic natural killer cells as cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13):3390-3400.
- [26] Leung WH, Vong QP, Lin W, et al. Modulation of NKG2D ligand expression and metastasis in tumors by spironolactone via RXR γ activation [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(12):2675-2692.
- [27] Lichtenegger FS, Lorenz R, Gellhaus K, et al. Impaired NK cells and increased T regulatory cell numbers during cytotoxic maintenance therapy in AML [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(8):964-969.
- [28] Magee MS, Snook AE. Challenges to chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy for cancer [J]. *Discov Med*, 2014, 18(100):265-271.
- [29] Morgan RA, Chinnasamy N, Abate-Daga D, et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy [J]. *J Immunother*, 2013, 36(2):133-151.
- [30] O'Hear C, Heiber JF, Schubert I, et al. Anti-CD33 chimeric antigen receptor targeting of acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(3):336-344.
- [31] Ohta A, Sitkovsky M. Extracellular adenosine-mediated modulation of regulatory T cells [J]. *Front Immunol*, 2014, 10(5):304.
- [32] Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(24):4854-4860.
- [33] Pierce BG, Hellman LM, Hossain M, et al. Computational design of the affinity and specificity of a therapeutic T cell receptor [J]. *PLoS Comput Biol*, 2014, 10(2):e1003478.
- [34] Pizzitola I, Anjos-Afonso F, Rouault-Pierre K, et al. Chimeric antigen receptors against CD33/CD123 antigens efficiently target primary acute myeloid leukemia cells in vivo [J]. *Leukemia*, 2014, 28(8):1596-1605.
- [35] Ritchie DS, Neeson PJ, Khot A, et al. Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(11):2122-2129.
- [36] Rowland SL, Tuttle K, Torres RM, et al. Antigen and cytokine receptor signals guide the development of the naive mature B cell repertoire [J]. *Immunol Res*, 2013, 55(1-3):231-240.
- [37] Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(4):388-398.
- [38] Schmitt TM, Aggen DH, Stromnes IM, et al. Enhanced-affinity murine T-cell receptors for tumor/self-antigens can be safe in gene therapy despite surpassing the threshold for thymic selection [J]. *Blood*, 2013, 122(3):348-356.
- [39] Stone JD, Kranz DM. Role of T cell receptor affinity in the efficacy and specificity of adoptive T cell therapies [J]. *Front Immunol*, 2013, 21(4):244.
- [40] Stromnes IM, Schmitt TM, Chapuis AG, et al. Re-adapting T cells for cancer therapy; from mouse models to clinical trials [J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1):145-164.
- [41] Uttenthal B, Martinez-Davila I, Ivey A, et al. Wilms' Tumour 1 (WT1) peptide vaccination in patients with acute myeloid leukaemia induces short-lived WT1-specific immune responses [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(3):366-375.
- [42] Wang QS, Wang Y, Lv HY, et al. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(1):184-191.
- [43] Mardiros A, Forman SJ, Budde LE. T cells expressing CD123 chimeric antigen receptors for treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2015, 22(6):484-488.
- [44] Liu K, Zhu M, Huang Y, et al. CD123 and its potential clinical application in leukemias [J]. *Life Sci*, 2015, 1(122):59-64.
- [45] Tettamanti S, Marin V, Pizzitola I, et al. Targeting of acute myeloid leukemia by cytokine-induced killer cells redirected with a novel CD123-specific chimeric antigen receptor [J]. *Br J Haematol*, 2013, 61(3):389-401.
- [46] Gill S, Tasian SK, Ruella M, et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells [J]. *Blood*, 2014, 123(15):2343-2354.