

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.02.020

MAGE-A 基因亚家族及其在肿瘤临床上的应用前景

MAGE-A gene subfamily and its potential application in tumor clinic

吕伟华¹综述,桑梅香^{1,2},单保恩^{1,2}审阅(1. 河北医科大学第四医院 科研中心,河北 石家庄 050011; 2. 河北医科大学第四医院 肿瘤研究所 免疫研究室,河北 石家庄 050011)

[摘要] 黑色素瘤相关抗原(melanoma-associated antigen, MAGE)-A 基因亚家族属于癌睾丸抗原家族,其定位于 X 染色体,包括 MAGE-A1 ~ MAGE-A12 共 12 个成员。对 MAGE-A 在基因和蛋白水平的研究发现,其在正常组织中几乎不表达,而在多种肿瘤组织中均有较高水平的表达,并且往往表达一种以上的 MAGE-A 亚型。正常情况下,由于 CpG 岛高度甲基化, MAGE-A 基因沉默表达。受辐射等因素影响时,基因组易发生去甲基化,促使 MAGE-A 基因表达。组蛋白的乙酰化也与 MAGE-A 的表达有关。MAGE-A 作为肿瘤相关抗原,与肿瘤的发生、发展、耐药及较差的预后密切相关。由于 MAGE-A 特异性的表达于多种肿瘤,对 MAGE-A 亚型的检测尤其是多种亚型的联合检测有助于 MAGE-A 阳性肿瘤的诊断。此外, MAGE-A 基因编码的抗原肽由 MHC I 分子提呈至细胞毒性 T 细胞,从而发挥抗肿瘤活性。应用 MAGE-A 抗原肽的肿瘤疫苗已经投入临床试验,并取得了良好的治疗效果。

[关键词] 黑色素瘤相关抗原-A 基因(melanoma-associated antigen-A, MAGE-A); 肿瘤特异性抗原; 诊断; 免疫治疗

[中图分类号] R730.4; R730.5; Q754

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)02-0242-05

黑色素瘤相关抗原(melanoma-associated antigen, MAGE)-A 基因亚家族属于癌睾丸抗原家族,广泛表达于肺癌、乳腺癌等多种肿瘤中,且 MAGE-A 的表达与肿瘤的发生、发展、预后及耐药密切相关。除睾丸、胎盘等“免疫豁免”器官外, MAGE-A 在正常人体组织中几乎不表达。 MAGE-A 编码的抗原肽由 MHC I 提呈给细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL),发挥抗肿瘤活性。因此, MAGE-A 抗原作为肿瘤特异性抗原,在肿瘤检测和免疫治疗方面有巨大的潜力。本文就 MAGE-A 亚家族的结构、表达、其与肿瘤的关系,以及其在肿瘤临床上潜在的应用前景进行相关探讨。

1 MAGE-A 基因亚家族的发现及其结构

1991 年, Van der Bruggen 和他的同事利用基因转染技术在黑色素瘤细胞株 MZ2-MEL 中成功克隆出了第一个黑色素瘤相关抗原基因,并命名为 MAGE-1 (后来系统地命名为 MAGE-A1),其编码的抗原肽可以被 MHC I 分子提呈给 CTL^[1]。

随后,通过研究人员的不断探索,60 余种 MAGE 基因相继被发现和认识^[2-5]。依据基因表达模式和功能的不同,将 MAGE 家族分为 MAGE-I 和 MAGE-II。 MAGE-I 包括 MAGE-A、MAGE-B、MAGE-C 亚家族,分别定位于染色体 Xq28、Xp21、Xq26-27^[6] 区域,它们大多都是癌睾丸抗原。这些抗原除

了在睾丸和胎盘组织中表达外,在其他正常组织中均不表达,但是在多种肿瘤中却有较高水平的表达^[7]。 MAGE-II 包括 MAGE-D 亚家族,在 X 染色体上没有明确的定位,主要表达于神经组织和多种其他正常组织,与肿瘤不相关^[8]。分析 MAGE 基因编码蛋白后发现,所有的 MAGE 家族成员均含有一段约 200 个氨基酸组成的保守序列,称之为 MAGE 同源结构域(MAGE homology domain, MHD)^[5]。然而 MHD 的生物学功能尚不清楚。最近的研究^[9]显示, MHD 与 RING 家族的泛素连接酶 E3 的可变区相互作用,形成一种新的蛋白复合体,从而促进蛋白的泛素化。 MAGE 蛋白家族成员除 MHD 外的蛋白序列同源性很低,尤其是 NH2 末端,各个亚家族是完全不同的。

MAGE-A 亚家族是 MAGE-I 中的重要成员,也是近年来研究较多的癌睾丸抗原基因。 MAGE-A 亚家族包括 MAGE-A1 ~ MAGE-A12 在内的 12 的成员,其中 MAGE-A5 和 MAGE-A7 无转录产物,为假基

[基金项目] 河北省自然科学基金资助项目(No. H2012206077)。 Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2012206077)

[作者简介] 吕伟华(1986-),女,河北省石家庄市人,硕士生,主要从事肿瘤分子生物学诊断方面的研究。 E-mail: hebmulwh@126.com

[通信作者] 单保恩(Shan Baoen, corresponding author), E-mail: baoenshan@hotmail.com

因^[10]。*MAGE-A* 亚家族的基因有 3 个外显子,第 1、2 号外显子很短,第 3 号外显子比较长,编码氨基酸的开放阅读框(open reading frame, ORF)位于第 3 个外显子上,编码区大约 945 bp,编码一段长约 309~319 个氨基酸的蛋白。

2 *MAGE-A* 在肿瘤中的表达

2.1 *MAGE-A* 在肿瘤中的表达特点

MAGE-A 蛋白是肿瘤特异性抗原,广泛表达于肿瘤组织和肿瘤细胞株,例如黑素瘤^[11]、乳腺癌^[12]、肾细胞肾癌^[13]、非小细胞肺癌^[14]、胶质瘤^[15]以及人类乳腺癌细胞 MDA-MB-231 等,然而除睾丸生殖细胞、胎盘、滋养层细胞外,在正常组织几乎不表达。睾丸生殖细胞不表达 MHC I 或 MHC II 分子,不能提呈 *MAGE-A* 抗原蛋白,从而避免了免疫系统对其的攻击,因此睾丸组织具有免疫豁免性。

大多数的肿瘤组织至少表达一种 *MAGE-A* 基因亚型^[16]。有报道统计称,70.4% 的头颈部肿瘤、91.7% 的乳腺癌、75% 的肺癌^[17]以及 88% 的大肠癌均表达一种或者一种以上的 *MAGE-A* 亚型。*MAGE-A* 亚家族在各种肿瘤中均有不同程度的表达。

2.2 *MAGE-A* 基因在肿瘤中的表达

由于 *MAGE-A* 的特异性引物方便易得,大多研究采用 RT-PCR 以及微阵列等方法,在 mRNA 水平对 *MAGE-A* 的表达进行了分析^[18]。*MAGE-A* 亚家族的成员,除 2 个为假基因外,其余 10 个基因亚型在黑素瘤、乳腺癌、膀胱癌、卵巢癌、肺癌、成视网膜细胞瘤、神经胶质瘤等多种肿瘤中均有不同程度的表达,其中以黑素瘤中发现最早且表达率最高。Picard 等^[19]用 RT-PCR 的方法研究显示,在 46 例膀胱癌组织中,*MAGE-A3*、*MAGE-A4*、*MAGE-A8* 和 *MAGE-A9* 的表达率分别为 30%、33%、56% 和 54%;桑梅香等^[20]报道 *MAGE-A4* 在乳腺癌中的表达率为 42.9%;林泉等^[21]研究发现 *MAGE-A1*、*MAGE-A3*、*MAGE-A4* mRNA 在成视网膜细胞瘤组织中的表达率分别为 33.3%、46.7%、33.3%;Tsai 等^[22]用微阵列的方法检测了 52 例非小细胞肺癌样本,其中 46 例表达 *MAGE-A2*(88.5%)、43 例表达 *MAGE-A7*(82.7%)、41 例表达 *MAGE-A11*(78.8%)。另外,不同的基因亚型在同一种肿瘤中,以及同一基因亚型在不同的肿瘤中的表达均有很大的差异。有研究报道,*MAGE-A1* 在肝癌和神经胶质瘤中的表达率为 86%,而在膀胱癌、卵巢癌中仅为 21%;*MAGE-A3* 在黑素转移瘤以及肾细胞肾癌中的表达率为 76%,而在膀胱癌中为 35%,在子宫内膜癌中为 49%。

2.3 *MAGE-A* 蛋白在肿瘤中的表达

由于 *MAGE-A* 亚家族成员间的高度同源性以及缺少特异性的抗体,相关的研究仅对肿瘤组织中的少数几种 *MAGE-A* 抗原进行了免疫组织化学和 Western blotting 的分析。*MAGE-A1* 的抗体 6C1 和 *MAGE-A3* 抗体 57B 是常用的市售抗体。但是 6C1 与 *MAGE-A2*、*-A3*、*-A4*、*-A6*、*-A10*、*-A12* 可发生交叉反应;57B 与 *MAGE-A1*、*-A4*、*-A6*、*-A12* 可发生交叉反应^[23-24]。应用市售抗体进行的研究发现,在多种肿瘤组织和细胞株中均存在 *MAGE-A* 亚家族的表达,且胞质和胞核内均有表达。Sang 等^[25]对正常睾丸组织以及 60 例乳腺癌组织进行免疫组织化学分析,发现在精原细胞和初始精母细胞中均有 *MAGE-A9*、*-A10*、*-A11*、*-A12* 蛋白的表达,乳腺癌组织中 *MAGE-A9*、*-A10*、*-A11*、*-A12* 的表达率分别为 46.70%、73.33%、51.70%、93.33%。有学者通过免疫组织化学染色对 165 例乳腺癌组织中 *MAGE-A10* 的表达进行分析,其表达率为 64%,且 *MAGE-A10* 的表达与雌激素受体(estrogen receptor, ER)阴性、孕激素受体(progesterone receptor, PR)阴性以及人表皮生长因子 2(human epidermal growth factor 2, HER-2, C-erbB2)阴性相关^[26]。然而连易水等^[27]报道,在乳腺癌组织中 *MAGE-A11* 的阳性表达率与 ER-β 以及 C-erbB2 的表达高度相关。

由于市售抗体的特异性较差,最近一些研究者开始寻求特异性强的单克隆抗体。Picard 等^[17,28]制备了 *MAGE-A9* 蛋白的单克隆抗体 14A11,并通过免疫组化的方法检测了睾丸以及 493 例原发性膀胱癌组织和 33 例淋巴结转移组织中 *MAGE-A9* 蛋白的表达,并与用 57B 检测的膀胱癌中高表达的 *MAGE-A4* 蛋白进行了对比。在睾丸中,仅初级精母细胞中有 *MAGE-A9* 的表达;而 *MAGE-A4* 和 *MAGE-A9* 在非肌肉侵袭性肿瘤中的表达率分别为 38%、63%,在肌肉侵袭性肿瘤中表达率为 48%、57%,原位癌为 65%、84%,淋巴结转移性为 73%、85%。大多数的研究^[29-31]显示,除 *MAGE-A4* 外,*MAGE-A* 的高表达与较差的预后是相关的。

2.4 *MAGE-A* 的表达调控

在正常情况下,*MAGE* 基因是一种沉默表达基因,它的表达取决于甲基化的调控。据报道,*MAGE-A1* 的启动子区含有多个顺式调节元件,其中包括转录因子 Ets 的结合位点:胞嘧啶-磷酸盐-鸟嘌呤核苷酸位点(CpG 岛)。CpG 岛甲基化后,转录因子 Ets 就不能结合到作用位点,从而抑制了 *MAGE-A* 基因的转录^[32]。正常情况下,人体细胞内的 *MAGE* 基

因高度甲基化,而在发育早期的细胞和肿瘤细胞中基因组不稳定,容易发生去甲基化,从而促使 *MAGE* 基因的表达。有研究^[17]证实,去甲基化试剂 5-氮杂-脱氧胞苷(Demethylation reagent 5-aza-deoxycytidine, 5-Aza-CdR)作用于不表达 *MAGE-A* 的胃癌 SNU638 细胞 48 h 后,检测出了 *MAGE-A1*、*-A2*、*-A3*、*-A4*、*-A6* 的表达。

Wischniewski 等^[33]用去甲基化试剂 5-Aza-CdR 和组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A(the histone deacetylase inhibitor trichostatin A, TSA)处理不同的肿瘤细胞株后,发现两者能够协同作用诱导 *MAGE-A1*、*-A2*、*-A3*、*-A12* 基因的表达,并且能够部分地导致这些基因启动子去甲基化。结果表明,组蛋白去乙酰化也可能与 *MAGE-A* 基因表达沉默有关。

3 *MAGE-A* 在肿瘤中的生物学功能

作为肿瘤抗原基因, *MAGE-A* 的功能目前尚不清楚,但其表达与肿瘤的发生、发展及预后有密切的关系。卵巢癌细胞株 SKOV3 对紫杉酚/多柔比星耐药的形成机制,与 *MAGE-A2*、*-A3*、*-A6*、*-A11* 和 *-A12* 多个 *MAGE-A* 家族成员在该细胞株中的过表达有关^[34]。一些 *MAGE-A* 蛋白如 *MAGE-A1*、*-A2*、*-A3*、*-A6* 募集转录抑制物组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)至 *MAGE/P53* 复合物上,从而抑制 *P53* 的转录功能,并导致对抗肿瘤药物如依托泊苷的耐药^[35]。最近的研究^[36-37]显示 *MAGE-A* 可以与 *P53* 核心区的 DNA 结合结构域相互作用,提示 *MAGE-A* 的结合阻碍了 *P53* 与下游启动子的相互作用。吉晓滨等^[38]利用间接免疫荧光技术分析了喉癌组织中 *MAGE-A3* 蛋白的表达,发现随着喉癌 T 分级、N 分级、临床分期的进展, *MAGE-A3* 的表达率均增高。Zhang 等^[39]报道 *MAGE-1* 和 *MAGE-3* 的表达与卵巢癌的分化和临床分期呈正相关,分化越差、分期越晚, *MAGE* 的表达率越高。目前大多研究结果均支持此观点。因此, *MAGE-A* 蛋白或许发挥了癌蛋白的功能,从而促使恶性肿瘤的发展。

然而,一项临床研究发现, *MAGE-A4* 阳性患者的生存期明显长于阴性患者。桑梅香等^[40]研究发现 *MAGE-A4* 可以增强抑癌基因 *P53* 的转录活性,从而抑制肿瘤细胞的增殖并诱导肿瘤细胞凋亡。提示 *MAGE-A4* 在一定程度上发挥了抑制肿瘤的作用。Sznurkowski 等^[31]发现在口腔鳞状细胞癌患者中, *MAGE-A4* 阳性表达的患者较 *MAGE-A4* 阴性患者有明显较好的预后。但是 Yousri 等^[41]报道乳腺癌患者外周血中 *MAGE-A4* mRNA 的表达与乳腺癌

的高分级是相关的,是预后差的标志。同时, Iwamoto 等^[42]报道,头颈部鳞状细胞癌患者血清中 *MAGE-A4* 蛋白的阳性率远高于头颈部良性肿瘤以及健康人群。对非小细胞肺癌的研究也显示, *MAGE-A4* 阳性患者的预后明显较 *MAGE-A4* 阴性患者差^[43]。因此,对 *MAGE-A4* 的生物学功能很难得出一个明确的结论。

4 *MAGE-A* 在肿瘤临床中的应用及展望

由于 *MAGE-A* 具有严格的肿瘤表达特异性,并表达于多种肿瘤,因此其在肿瘤临床中的应用可归纳为两方面。

4.1 肿瘤的检测

有研究调查了 *MAGE* 作为一种肿瘤标记物的可行性,发现在 *MAGE-A1* ~ *MAGE-A12* 12 种亚型中,94% 的食管癌、91.7% 的乳腺癌、88% 的大肠癌、83% 的胃癌,以及 75% 的肺癌至少表达其中的一种 *MAGE-A* 亚型。因此,通过 RT-PCR 技术检测外周血、淋巴结或痰液中 *MAGE* mRNA 的表达及含量,有助于发现少量肿瘤细胞的存在^[17];或者通过免疫组化的方法检测肿瘤组织切片中 *MAGE* 蛋白的表达,有助于肿瘤的诊断。有实验表明,不同阶段的非小细胞肺癌患者的 *MAGE-A3* 表达水平有明显的不同,提示通过 *MAGE* 抗原的检测可以确定肿瘤的发生阶段和进展情况,为进一步的治疗提供依据。Park 等^[17]通过巢式 RT-PCR 技术,利用能扩增不同 *MAGE* 亚型的引物检测 *MAGE-A1* ~ *A6* 的表达,其检出率明显高于单独亚型的检出率,表明多种 *MAGE-A* 亚型的联合检测对肿瘤的诊断有重要意义。

4.2 抗肿瘤免疫治疗

由于 *MAGE* 抗原不是表达于细胞表面的蛋白,因此基于抗原抗体反应的免疫治疗是不合适的,但是 *MAGE-A* 有可能作为肿瘤疫苗的靶点。*MAGE* 基因的编码产物可以被 MHC I 提呈给 CTL 细胞,而后者具有识别和特异性杀伤肿瘤细胞的能力。*MAGE-A* 抗原肽是目前研究较广泛的肿瘤疫苗。至今,学者们已经发现 *MAGE-A3* 编码的抗原肽 KVAELVHFL 和 FLWGPRLV^[44] 以及 *MAGE-A10* 编码的抗原肽 SLLKFLAKV^[45] 均由不同的 HLA I 分子提呈给 CTL 细胞。Marchand 等^[46]对 39 例 *MAGE-A3* 和 HLA-A1 阳性的黑素瘤转移患者进行 3 次/月的 *MAGE-A3* 抗原肽治疗,接受全程治疗的 25 例患者中有 3 例肿瘤完全消退,7 例明显消退。虽然抗原肽治疗有明显的抗肿瘤效果,但是 HLA I 分子的限制性和抗原丢失变异体的产生严重阻碍了

其在临床上的广泛开展。与此同时,许多学者对 *MAGE* 重组蛋白进行了研究且开展了临床试验。黑素细胞瘤中针对 *MAGE-A3* 的辅助免疫治疗(adjuvant immunotherapy with *MAGE-A3* in melanoma, *DERMA*)和非小细胞肺癌中针对 *MAGE-A3* 的辅助免疫治疗(*MAGE-A3* as adjuvant non-small cell lung cancer immunotherapy, *MAGRIT*)是两个大规模的针对黑素细胞瘤和非小细胞肺癌患者的Ⅲ期临床试验。两种疗法的目的在于研究 *MAGE-A3* 抗原特异性肿瘤免疫治疗在 *MAGE-A3* 阳性的1B、2、3A期黑素瘤患者和非小细胞肺癌患者术后预防肿瘤复发的效果,以及潜在的毒性作用^[47]。此外,将 *MAGE* 抗原肽或基因附加到树突状细胞,通过免疫接种激发机体的抗肿瘤免疫反应也引起了学者的关注。杨君等^[48]采用 *MAGE-A3* 多肽/Chit-DC 纳米疫苗用于小鼠胃癌模型,发现该疫苗能有效激活体内的抗肿瘤免疫效应,抑制小鼠胃癌细胞的生长。Ueda 等^[49]将 *MAGE-A1*、-*A3* 抗原肽引入树突状细胞内,用于食管原发性黑素瘤患者的术后免疫治疗,发挥了显著的疗效。

5 结 语

作为肿瘤特异性抗原基因,*MAGE-A* 有望成为术后肿瘤免疫治疗的靶点,它的特异性表达也可作为肿瘤早期诊断的指标。虽然 *MAGE* 家族已被发现 20 余年,但是对 *MAGE-A* 的研究仍处于不断探索和发展阶段,与它相关的生物学功能、致病机制以及免疫治疗仍有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma [J]. *Science*, 1991, 254(5038): 1643-1647.

[2] Rogner UC, Wilke K, Steck E, et al. The melanoma antigen gene (*MAGE*) family is clustered in the chromosomal band Xq28 [J]. *Genomics*, 1995, 29(3): 725-731.

[3] Dabovic B, Zanaria E, Bardoni B, et al. A family of rapidly evolving genes from the sex reversal critical region in Xp21 [J]. *Mamm Genome*, 1995, 6(9): 571-580.

[4] Muscatelli F, Walker AP, De Plaen E, et al. Isolation and characterization of a *MAGE* gene family in the Xp21.3 region [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(11): 4987-4991.

[5] Lucas S, De Smet C, Arden KC, et al. Identification of a new *MAGE* gene with tumor-specific expression by representational difference analysis [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(4): 743-752.

[6] Sang M, Wang L, Ding C, et al. Melanoma-associated antigen genes—an update [J]. *Cancer Lett*, 2011, 302(2): 85-90.

[7] Miranda EI. *MAGE*, biological functions and potential clinical

applications [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(9): 1121-1122.

[8] Meek DW, Marcar L. *MAGE-A* antigens as targets in tumour therapy [J]. *Cancer Lett*, 2012, 324(2): 126-132.

[9] Doyle JM, Gao J, Wang J, et al. *MAGE-RING* protein complexes comprise a family of E3 ubiquitin ligases [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(6): 963-974.

[10] 林青, 张文敏. *MAGE-A* 基因亚家族对肿瘤生长影响的研究进展 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2011, 31(5): 430-433.

[11] Caballero OL, Zhao Q, Rimoldi D, et al. Frequent *MAGE* mutations in human melanoma [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): 1-7.

[12] Curigliano G, Viale G, Ghioni M, et al. Cancer-testis antigen expression in triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 98-103.

[13] Herbert N, Haferkamp A, Schmitz-Winnenthal HF, et al. Concomitant tumor and autoantigen vaccination supports renal cell carcinoma rejection [J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 902-916.

[14] Dango S, Wang XT, Gold M, et al. Expression of melanoma-antigen-A (*MAGE-A*) in disseminated tumor cells in regional lymph nodes of patients with operable non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(3): 290-295.

[15] 杨静, 廖红, 陈纤. *MAGE-A1/A3* 蛋白在胶质瘤的表达及意义 [J]. *现代免疫学*, 2011, 31(5): 395-400.

[16] Karimi S, Mohammadi F, Porabdollah M, et al. Characterization of melanoma-associated antigen-A genes family differential expression in non-small-cell lung cancers [J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(3): 214-219.

[17] Park JW, Kwon TK, Kim IH, et al. A new strategy for the diagnosis of *MAGE*-expressing cancers [J]. *J Immunol Methods*, 2002, 266(1/2): 79-86.

[18] Olarte I, Martinez A, Christian Ramos-Penafiel, et al. *MAGE-A3* expression is an adverse prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematology*, 2011, 16(6): 368-372.

[19] Picard V, Bergeron A, Larue H, et al. *MAGE-A9* mRNA and protein expression in bladder cancer [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(10): 2170-2177.

[20] 桑梅香, 单保恩, 耿翠芝, 等. 肿瘤抗原 *MAGE-A4* 在乳腺癌组织和细胞系中的表达及其作用 [J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(4): 407-410.

[21] 林泉, 梁皓, 严宇清, 等. 癌睾丸抗原 *MAGE-A1*、*A3*、*A4* 在视网膜母细胞瘤中的表达 [J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(6): 656-659.

[22] Tsai JR, Chong IW, Chen YH, et al. Differential expression profile of *MAGE* family in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2007, 56(2): 185-192.

[23] Suyama T, Ohashi H, Nagai H, et al. The *MAGE-A1* gene expression is not determined solely by methylation status of the promoter region in hematological malignancies [J]. *Leuk Res*, 2002, 26(12): 1113-1118.

[24] Busam KJ, Iversen K, Berwick M, et al. Immunoreactivity with the anti-*MAGE* antibody 57B in malignant melanoma: Frequency of expression and correlation with prognostic parameters [J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(4): 459-465.

[25] Sang M, Lian Y, Zhou Y, et al. *MAGE-A* family: Attractive tar-

- gets for cancer immunotherapy [J]. *Vaccine*, 2011, 29(47): 8496-8500.
- [26] Tanja BC, Giulio S, Antonio J, et al. High expression of MAGE-A10 cancer-testis antigen in triple-negative breast cancer [J]. *Med Oncol*, 2011, 325(1): 11-17.
- [27] 连易水, 桑梅香, 周欣亮, 等. 乳腺癌组织中黑素瘤抗原-A11的表达及其促进乳腺癌细胞的增殖 [J]. *肿瘤*, 2011, 31(9): 830-834.
- [28] Picard V, Bergeron A, LaRue H, et al. MAGE-A9 mRNA and protein expression in bladder cancer [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(10): 2170-2177.
- [29] Zhou JX, Li Y, Chen SX, et al. Expression and prognostic significance of cancer-testis antigens (CTA) in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 2.
- [30] Atanackovic D, Hildebrandt Y, Jacezak A, et al. Cancer-testis antigens MAGE-C1/CT7 and MAGE-A3 promote the survival of multiple myeloma cells [J]. *Haematologica*, 2010, 95(5): 785-793.
- [31] Sznurkowski JJ, Zawrocki A, Karczewska J, et al. Should we consider cancer/testis antigens NY-ESO-1, MAGE-A4 and MAGE-A1 as potential targets for immunotherapy in vulvar squamous cell carcinoma [J]. *Histopathology*, 2011, 58(3): 481-483.
- [32] De Smet C, Courtois SJ, Faraoni I, et al. Involvement of two Ets binding sites in the transcriptional activation of the MAGE1 gene [J]. *Immunogenetics*, 1995, 42(4): 282-290.
- [33] Wischnewski F, Pantel K, Schwarzenbach H. Promoter demethylation and histone acetylation mediate gene expression of MAGE-A1, -A2, -A3, and -A12 in human cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(5): 339-349.
- [34] Duan Z, Duan Y, Lamendola DE, et al. Overexpression of MAGE/GAGE genes in paclitaxel/doxorubicin-resistant human cancer cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(7): 2778-2785.
- [35] Monte M, Simonatto M, Peche LY, et al. MAGE-A tumor antigens target P53 transactivation function through histone deacetylase recruitment and confer resistance to chemotherapeutic agents [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(30): 11160-11165.
- [36] Marcar L, Maclaine NJ, Hupp TR, et al. Mage-A cancer/testis antigens inhibit P53 function by blocking its interaction with chromatin [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10362-10370.
- [37] Ladelfa MF, Peche LY, Toledo MF, et al. Tumor-specific MAGE proteins as regulators of P53 function [J]. *Cancer Lett*, 2012, 325(1): 11-17.
- [38] 吉晓滨, 苏娟, 陈敬贤, 等. 黑素瘤抗原在喉癌中的表达及临床评价 [J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(24): 7271-7276.
- [39] Zhang S, Zhou X, Yu H, et al. Expression of tumor-specific antigen MAGE, GAGE and BAGE in ovarian cancer tissues and cell lines [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 163.
- [40] 桑梅香, 单保恩, 耿翠芝, 等. 人黑素瘤抗原 MAGE-A4 对 P53 转录活性的影响 [J]. *肿瘤*, 2009, 29(5): 428-432.
- [41] Hussein YM, Gharib AF, Etewa RL, et al. The melanoma-associated antigen-A3, -A4 genes: Relation to the risk and clinicopathological parameters in breast cancer patients [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 351(1/2): 261-268.
- [42] Iwamoto O, Nagao Y, Shichijo S, et al. Detection of MAGE-4 protein in sera of patients with head-and-neck squamous-cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 1997, 70(3): 287-290.
- [43] Shigematsu Y, Hanagiri T, Shiota H, et al. Clinical significance of cancer/testis antigens expression in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(1): 105-110.
- [44] Chinnasamy N, Wargo JA, Yu Z, et al. A TCR targeting the HLA-A* 0201-restricted epitope of MAGE-A3 recognizes multiple epitopes of the MAGE-A antigen superfamily in several types of cancer [J]. *J Immunol*, 2011, 186(2): 685-696.
- [45] Jia ZC, Tian Y, Huang ZM, et al. Identification of a new MAGE-A10 antigenic peptide presented by HLA-A* 0201 on tumor cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(4): 395-400.
- [46] Marchand M, Van Baren N, Weynants P, et al. Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1 [J]. *Int J Cancer*, 1999, 80(2): 219-230.
- [47] Tyagi P, Mirakhur B. MAGRIT: The largest-ever phase III lung cancer trial aims to establish a novel tumor-specific approach to therapy [J]. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10(5): 371-374.
- [48] 杨君, 李志花, 周嘉嘉, 等. MAGE-3 多肽纳米疫苗对小鼠胃癌种植瘤抑瘤效应研究 [J]. *癌症*, 2010, 29(4): 393-398.
- [49] Ueda Y, Shimizu K, Itoh T, et al. Induction of peptide-specific immune response in patients with primary malignant melanoma of the esophagus after immunotherapy using dendritic cells pulsed with MAGE peptides [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37(2): 140-145.

[收稿日期] 2012-08-27

[修回日期] 2013-01-12

[本文编辑] 王莹, 黄静怡

《中国肿瘤生物治疗杂志》欢迎投稿、欢迎订阅