

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.017

· 综述 ·

癌-睾丸抗原基因在肿瘤诊断与免疫治疗中作用的研究进展

Research progress on cancer-testicular antigen gene in tumor diagnosis and immunotherapy

董永立 综述;任圣男,陈芳芳 审阅(吉林大学 人兽共患病教育部重点实验室 第三医院纳米医学转化研究中心,吉林 长春 130033)

[摘要] 肿瘤一直是人类医疗健康领域的巨大难题,其早期诊断和治疗是解决这一难题的关键。癌-睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA)是一类多功能蛋白家族,在男性精子细胞及肿瘤细胞中特异性表达,而在其他健康体细胞中无表达。研究发现CTA参与肿瘤的发生发展,且部分CTA具有免疫原性,为肿瘤免疫治疗提供了可能。临床试验中已针对CTA家族中黑色素瘤相关抗原1(MAGE1)和纽约食管鳞状上皮细胞癌1(NY-ESO-1)抗原进行多种肿瘤疫苗研究,展现了一定的临床疗效及良好的生物安全性;CTA在正常组织和肿瘤细胞中的表达差异及功能研究有利于推动肿瘤标志物的筛选及新的免疫疗法的开发。本文主要综述了CTA的生物学特性及其在肿瘤诊断和免疫治疗中作用的研究进展。

[关键词] 癌-睾丸抗原基因;肿瘤;诊断;免疫治疗

[中图分类号] R730.4; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)07-0755-06

目前恶性肿瘤是导致中国居民死亡的主要原因之一,据统计中国每年大约有430万例新发癌症病例和290万例新增癌症死亡病例,且呈继续增长的趋势^[1],其发病率和病死率均高于西方国家^[2]。究其原因,主要是我国早期检出率低、治疗水平存在地域性差异、长期随访监测手段尚不够完善等等。血清学肿瘤标志物检测是最常用的快速筛查、监测肿瘤发生或复发转移的有效手段,然而常规使用的经典肿瘤标志物存在特异度和敏感度不高,受炎症、增生等良性疾病影响较大,因此寻找诊断价值更高的肿瘤标志物迫在眉睫。肿瘤抗原是目前最有希望的免疫和药物治疗的靶点,因其在正常细胞中几乎不表达,在肿瘤细胞中特异性表达。癌-睾丸抗原(cancer-testicular antigen, CTA)基因生理状态下仅表达于男性生殖细胞中,在成人体细胞中不表达或者低频表达,CTA基因在多种肿瘤中表达。研究^[3]表明,而CTA参与细胞增殖、干细胞分化、细胞癌变等调控过程。虽然CTA高表达常与肿瘤进展及不良预后相关,但其相关性的机制尚不清楚。本文主要综述了CTA的研究概况、生物学功能以及作为肿瘤标志物和免疫治疗靶点的研究进展。

1 CTA概述

从人类发现的第一个CTA黑色素瘤相关抗原1(melanoma associated antigen 1, MAGE1)^[4]开始,研究者不断改进技术与方法,到目前为止共发现了200多个CTA基因,分为44个基因家族^[5]。根据这些CTA基因的表达特点及作用,发现其具有以下特点:(1)编码基因

主要位于X染色体上;(2)主要在睾丸中表达,在其他正常组织中不表达;(3)多数为多基因家族;(4)在许多不同组织类型的恶性肿瘤中表达且表达量不同;(5)在肿瘤患者中具有免疫原性^[6]。并依据基因表达部位具体分为如下几类:(1)睾丸受限表达类(testis-restricted),这类CTA仅可在睾丸和肿瘤中表达,如MAGEB2、SSX2;(2)睾丸/脑受限表达类(testis/brain-restricted),这类CTA仅在睾丸与脑、肿瘤中表达,如GAGE1、HORMAD1;(3)睾丸选择性表达类(testis-selective),可在睾丸、肿瘤和1~2个正常组织中表达,如ADAM2、PLAC1^[3]。CTA的表达主要是通过DNA甲基化和乙酰化表观遗传学调控的,需要转录因子的参与来激活CTA基因的启动子^[7],值得注意的是,一些CTA也可以作为转录因子来激活其他CTA^[8-11]。

2 CTA基因的生物学功能

目前已有的研究表明,CTA的功能可分为3大类:转录调控、有丝分裂的保真度和蛋白质的降解。

2.1 CTA可以调控肿瘤细胞的转录网络

CTA是一类多功能异质性抗原,不同家族的蛋

[基金项目] 吉林省教育厅“十三五”产业化项目(No. JJKH20190109KJ)。

Project supported by the “13th Five-Year” Industrialization Project of the Education Department of Jilin Province (No. JJKH20190109KJ)

[作者简介] 董永立(1995—),男,硕士生,主要从事纳米材料与肿瘤生物治疗研究,E-mail: dongy118@mails.edu.cn

[通信作者] 陈芳芳(CHEN Fangfang, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事纳米材料与肿瘤生物治疗研究,E-mail: cff@jlu.edu.cn

白具有不同的结构和功能,但却有相似的表达模式。生物信息学学者对已发现的CTA蛋白序列分析发现,大多数CTA蛋白在生理条件下被归为具有三维结构的无序蛋白(intrinsic disordered protein, IDP)。这些IDP在翻译后最可能是磷酸化或乙酰化修饰,提示CTA可能参与调控细胞信号转导和转录。在2005年,BERNARDS团队最先报道CTA分子的转录调控作用,在对PRAME蛋白质序列分析中发现存在核受体的保守区域,提示其具有调节核受体激素信号的功能。后来研究^[11-13]证实,PRAME是作为维A酸受体的拮抗剂,阻止其配体介导的激活,并促进转录抑制因子多梳蛋白(PcG蛋白)向靶向基因位点的募集。通过这种方式,PRAME可以绕过视黄酸信号转导的肿瘤抑制分化程序。近年来研究发现,MAGE家族由60多种蛋白质组成,其中24种被定义为CTA并且在多种癌症中异常表达,许多报道表明该家族中的CTA具有转录调节的功能。其中,有学者^[14]研究发现MAGE-A1与转录因子SKIP相互作用并募集组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1),促进转录抑制。在后续的研究中也发现,MAGE家族的CTA显示出与p53肿瘤抑制因子相互作用,通过募集HDAC1和抑制p53与DNA结合来调节其转录活性^[15-16]。意大利学者^[17-18]研究发现,ATAD2参与DNA复制过程,其可结合MYC基因并激活其转录活性,从而促进肿瘤细胞的增殖,ATAD2表达在几种人类肿瘤中较高,并且表达水平与乳腺癌患者的临床结果相关。这些CTA通过调节肿瘤细胞的转录网络,参与肿瘤细胞的致瘤过程。但还有很多CTA有待深入研究,以寻找其更加明确的转录调控作用。

2.2 CTA参与有丝分裂保真和减数分裂重组

研究^[19-20]发现,许多CTA可能具有促进有丝分裂纺锤体形成的作用,防止有丝分裂过程错误或基因组突变。在增殖迅速的肿瘤中,CTA可以辅助组装有丝分裂所需的着丝点蛋白,包括TEX14、CASC5、TTK和NUF2等。CT抗原ACRBP通过调节NuMA蛋白的积累,促进非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和卵巢癌细胞有丝分裂过程中纺锤体的功能,从而促进肿瘤细胞增殖^[21-22]。另外,一些CTA也参与细胞质分裂,其中CEP55参与中心体形成和膜融合,是细胞质分裂过程中必不可少的^[23]。另一个CT抗原MPHSP1与PRC1相互作用支持膀胱癌细胞质分裂以促进其增殖^[24]。

在减数分裂的重组过程中,许多CTA包括SPO11、TEX15、SYCP1/3、HORMAD1/2等对减数分裂是必不可少的^[25-26]。研究^[27]发现,CTA SYCP3与BRCA2相互作用,可阻止肿瘤细胞DNA损伤修复,

这往往表现为严重的染色体损伤。睾丸特异性含溴结构域蛋白(bromodomain testis-specific, BRDT)在精母细胞进入减数分裂第一阶段起关键作用,若BRDT缺乏,组蛋白的替代过程将会出现缺陷,过渡蛋白和鱼精蛋白虽然还会正常产生,但只在细胞核周围积累,无法取代组蛋白^[28]。WATKINS等^[29]研究发现,另一种CT抗原HORMAD1的高表达与三阴性乳腺癌细胞中高频等位基因不平衡具有相关性,研究者认为HORMAD1促进了非同源末端连接,这是一种容易出错的DNA修复通路,因此导致了基因组不稳定性。而有研究表明,在NSCLC中,HORMAD1可以促进同源重组,支持DNA修复和细胞分裂^[30]。上述研究表明,HORMAD1在肿瘤中的作用是环境依赖性的,并且它可以对DNA修复机制产生相反的作用,从而影响肿瘤细胞的生长。

2.3 CTA调节蛋白质的降解以拮抗肿瘤抑制

CT抗原MAGE家族中的几个成员不仅参与转录调节,最近的研究还表明该家族具有协调肿瘤细胞蛋白质降解的功能,推测其可能通过调控转录和蛋白质降解促进肿瘤发生。较多研究证明,MAGE-C2和MAGE-A3分别与E3泛素连接酶TRIM28相互作用,促进p53和AMPK抑癌因子蛋白酶依赖性降解^[31],MAGE-A4可以稳定E3泛素连接酶RAD18,从而促进穿膜合成并增加肿瘤细胞应对DNA损伤的能力^[32]。同样,在GAGE7中也发现了抗凋亡的功能,能够在干扰素和紫杉醇作用下阻止细胞凋亡。对于PAGE4蛋白,也能够保护细胞免受应激诱导死亡。ZHAO等^[33]研究发现,在IKK依赖途径中CT55可以通过调节I κ B α 的降解及p65的核定位来调控结直肠癌细胞的增殖能力。DANG等^[34]研究发现,BAP31可能通过降解一些调控肌动蛋白的蛋白(脑发育调节蛋白、微管连接蛋白、M-RIP和SPECC1L)及定位,来调控宫颈癌细胞的迁移与侵袭。这些研究证明了CTA调节蛋白质降解,参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭,以及肿瘤的发生发展过程。

3 CTA基因在肿瘤诊断和免疫治疗中的前景与应用

CTA作为重要的一类肿瘤抗原,在不同的癌细胞中表达,但在正常细胞中表达受限,具有较好的免疫原性,可诱导机体产生特异性细胞免疫应答或特异性体液免疫反应,所以,与其他类型的肿瘤抗原相比,CTA作为肿瘤诊断的生物标志物和免疫治疗的靶点具有明显的应用潜力。

3.1 CTA作为生物标志物的前景

肿瘤的早期发现与诊断是提高患者长期生存率的关键,而寻找肿瘤诊断的特异性标志物是一种较

优异的方法,CTA在肿瘤中特异性表达的特性使其可以成为肿瘤诊断的特异性标志物。有学者^[35]研究发现,精子相关抗原9(sperm associated antigen 9, SPAG9)在结直肠癌患者肿瘤组织中高表达,并且患者血清中存在针对SPAG9的抗体,这种抗体与肿瘤临床分期相关,因此针对SPAG9的体液检测表明其可以作为潜在的结直肠癌早期诊断的生物标志物。LUO等^[36]研究发现,在肺癌组织中钙结合酪氨酸磷酸化调节蛋白(calcium-binding tyrosine-phosphorylation regulated protein, CABYR)的表达,并且肺癌患者的血清中检测到了针对CABYR的特异性抗体,这预示CABYR作为肺癌早期诊断标志物的潜力。李楠等^[37]研究发现,在乳腺正常组织及良性病变组织中均未见MAGE-C1 mRNA及蛋白的表达,而在乳腺癌组织中MAGE-C1 mRNA和蛋白阳性表达率分别为43.3%和38.3%,说明MAGE-C1有望成为乳腺癌早期诊断的肿瘤标志物。鉴于这些CTA可以在多种肿瘤中表达,以后的研究需要对CTA在不同类型肿瘤中的表达水平进行比较,在未来的临床诊断中可选择多种CTA进行肿瘤的早期诊断。

3.2 CTA在肿瘤免疫治疗中的应用

CTA的特异性表达模式和免疫原性使其成为肿瘤免疫治疗的理想靶点。CTA可以与HLA I类和II类免疫细胞产生体液免疫或细胞免疫,但不同的CTA的免疫原性和在肿瘤细胞中的表达分布不同^[38],所以基于CTA的肿瘤免疫治疗应包括以下3个步骤:(1)找出肿瘤细胞中表达的具有较强的免疫原性的CTA;(2)选择产生免疫应答的最佳治疗方案(组合药物,使用佐剂等);(3)选择安全性和人体耐受性最高的治疗方案^[39]。现已有研究^[40-43]发现,TTK、NUF2、ACRBP、CEP55和MPHOSPH1能引起细胞或体液免疫应答,表明它们有作为肿瘤免疫治疗靶点的前景,开发靶向这些小分子抑制剂,既可以提高其有效性,并且减少化疗药物对正常细胞的毒性。尽管所有的研究者都试图通过肿瘤进展来研究CTA基因表达及功能,但寻找CTA作为肿瘤潜在免疫治疗靶点在转化临床研究中仍是一个相对薄弱的领域。

在过去的几十年中临床上使用了免疫原性强、表达水平高的MAGE和NY-ESO-1抗原肽或蛋白来治疗各种肿瘤。MAGE蛋白是高度保守的、具有同源结构域的家族。MAGE-A3作为最具免疫原性的MAGE蛋白之一,仅在生殖组织中表达^[44]。NY-ESO-1最初在食管癌患者中发现,随后发现在多种类型肿瘤中都有表达^[45]。在一项临床研究^[46]显示,使用MAGE-A3抗原疫苗治疗黑色素瘤患者后肿瘤显著消退,并且这种肿瘤疫苗具有生物低毒性。在

MAGE-A3阳性的NSCLC患者中进行的蛋白疫苗临床试验表明,与安慰剂相比,MAGE-A3免疫治疗组患者的无病生存期有所延长^[47]。在FORGHANIFARD等^[48]的研究中,设计了一种由高免疫原性CT抗原MAGE-A4、NY-ESO-1和LAGE-1组成的嵌合序列,在体外转录嵌合mRNA到DC,通过DC引发CTL对肿瘤细胞产生免疫反应。在3例术前未进行任何治疗干预的食管鳞状细胞癌患者中,携带嵌合mRNA的DC能够有效引发CTL,并诱导针对肿瘤的细胞毒性。为了提高CTA肿瘤疫苗效力,许多研究者辅以各种佐剂,诱导CD4⁺免疫反应,以支持CD8⁺CTL的启动和维持^[49]。在KAGEYAMA等^[50]的研究中,遴选了25例晚期或难治性食管癌患者参与临床试验。胆固醇支链淀粉(cholesterol amylopectin, CHP)是用于肿瘤疫苗的新型抗原递送系统,分别向13例和12例患者接种100 μg或200 μg NY-ESO-1蛋白和CHP,结果发现200 μg剂量组可以更有效地诱导免疫反应,显示了更好的生存优势。使用NY-ESO-1抗原多肽疫苗可刺激NY-ESO-1特异性CD8⁺T细胞反应,使转移病灶病情稳定、消退^[51]。现在NY-ESO-1靶向治疗使用了从肽和蛋白质疫苗到T细胞治疗以及联合治疗模式靶向抗原的多种方法,已经取得令人鼓舞的结果,促进了食管癌的临床试验。在TAKAHASHI等^[52]的研究中,患有结肠癌肺转移的患者接受了人工合成的MAGE-A4-辅助/杀伤杂交表位长肽(MAGE-A4 helper/killer-hybrid epitope long peptide, MAGE-A4-H/K-HELP)联合OK432和Montanide ISA-51的疫苗接种,MAGE-A4-H/K-HELP诱导了MAGE-A4特异性Th1和CTL免疫反应,抑制了肿瘤生长并且癌胚抗原含量显著降低。总之,CTA疫苗与其他疗法联合治疗是一个更有前景的研究领域,包括与化疗、放疗及免疫疗法相结合。化疗、放疗与免疫疗法相结合已在临床试验中显示出了很有价值的结果^[53],因为其通过诱导肿瘤细胞中的抗原表达和激活淋巴细胞来增强抗肿瘤免疫力的协同作用^[54]。

4 结 语

综上所述,大多数CTA在肿瘤发生发展中的生物学功能尚不清楚,还需要继续深入探索诱导和调控CTA在肿瘤中异常激活的机制和CTA参与肿瘤进展的分子机制。目前,许多基于CTA疫苗的临床试验,采用不同的方法诱导免疫介导的肿瘤细胞死亡,但面对的主要困难是所选定的CTA的免疫原性不强和免疫耐受不足。为了解决这些局限性,需要进行更多的研究来探讨具有高免疫原性和特异性的新

CTA,以用作肿瘤诊断分子标志物和免疫治疗的理想靶标。尽管CTA在一些肿瘤中的表达水平较低,但因其多功能的免疫原性在肿瘤诊断与免疫治疗方面仍然具有广阔的研究前景。

[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. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 22. DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6.
- [3] GIBBS Z A, WHITEHURST A W. Emerging contributions of cancer/testis antigens to neoplastic behaviors[J/OL]. *Trends Cancer*, 2018, 4(10): 701-712[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366644/>. DOI:10.1016/j.trecan.2018.08.005.
- [4] LEKO V, ROSENBERG S A. Identifying and targeting human tumor antigens for T cell-based immunotherapy of solid tumors [J/OL]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 454-472[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7737225/>. DOI:10.1016/j.ccell.2020.07.013.
- [5] RAZA A, MERHI M, INCHAKALODY V P, et al. Unleashing the immune response to NY-ESO-1 cancer testis antigen as a potential target for cancer immunotherapy[J/OL]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 140[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102435/>. DOI:10.1186/s12967-020-02306-y.
- [6] LI X F, REN P, SHEN W Z, et al. The expression, modulation and use of cancer-testis antigens as potential biomarkers for cancer immunotherapy[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(11): 7002-7019 [2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7724325/>.
- [7] BUONAGURO L, TAGLIAMONTE M. Selecting target antigens for cancer vaccine development[J/OL]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8 (4): E615[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7711972/>. DOI:10.3390/vaccines8040615.
- [8] ZHAO J Z, WANG Y Q, LIANG Q J, et al. MAGEA1 inhibits the expression of BORIS via increased promoter methylation[J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(1): jcs218628. DOI:10.1242/jcs.218628.
- [9] DE SMET C, LORIOT A. DNA hypomethylation in cancer: epigenetic scars of a neoplastic journey[J]. *Epigenetics*, 2010, 5(3): 206-213. DOI:10.4161/epi.5.3.11447.
- [10] LORIOT A, STERPIN C, DE BACKER O, et al. Mouse embryonic stem cells induce targeted DNA demethylation within human MAGE-A1 transgenes[J]. *Epigenetics*, 2008, 3(1): 38-42. DOI: 10.4161/epi.3.1.5411.
- [11] HONG J Y, WANG X Y, MEI C G, et al. Competitive regulation by transcription factors and DNA methylation in the bovine SIRT5 promoter: Roles of E2F4 and KLF6[J]. *Gene*, 2019, 684: 39-46. DOI:10.1016/j.gene.2018.10.052.
- [12] BURRIS T P, SOLT L A, WANG Y J, et al. Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(2): 710-778. DOI:10.1124/pr.112.006833.
- [13] AL-KHADAIRI G, DECOCK J. Cancer testis antigens and immunotherapy: where do we stand in the targeting of PRAME? [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): E984[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678383/>. DOI:10.3390/cancers11070984.
- [14] LIAN Y S, MENG L J, DING P G, et al. Epigenetic regulation of MAGE family in human cancer progression-DNA methylation, histone modification, and non-coding RNAs[J/OL]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10 (1): 115[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126015/>. DOI:10.1186/s13148-018-0550-8.
- [15] YANG B, O'HERRIN S M, WU J Q, et al. MAGE-A, mMAGE-b, and MAGE-C proteins form complexes with KAP1 and suppress p53-dependent apoptosis in MAGE-positive cell lines[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 9954-9962. DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-1478.
- [16] FLORKE GEE R R, CHEN H, LEE A K, et al. Emerging roles of the MAGE protein family in stress response pathways[J/OL]. *J Biol Chem*, 2020, 295(47): 16121-16155[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7681028/>. DOI:10.1074/jbc.REV120.008029.
- [17] CIRÓ M, PROSPERINI E, QUARTO M, et al. ATAD2 is a novel cofactor for MYC, overexpressed and amplified in aggressive tumors[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(21): 8491-8498. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2131.
- [18] ZHOU X, JI H H, YE D X, et al. Knockdown of ATAD2 inhibits proliferation and tumorigenicity through the Rb-E2F1 pathway and serves as a novel prognostic indicator in gastric cancer[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 337-351[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6970255/>. DOI:10.2147/CMAR.S228629.
- [19] ARAVAMUDHAN P, GOLDFARB A A, JOGLEKAR A P. The kinetochore encodes a mechanical switch to disrupt spindle assembly checkpoint signalling[J/OL]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(7): 868-879[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630029/>. DOI:10.1038/ncb3179.
- [20] MATMATI N, HASSAN B H, REN J H, et al. Yeast sphingolipid phospholipase gene ISC1 regulates the spindle checkpoint by a CDC55-dependent mechanism[J/OL]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(12): e00340-e00319[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261723/>. DOI:10.1128/MCB.00340-19.
- [21] WHITEHURST A W, BODEMANN B O, CARDENAS J, et al. Synthetic lethal screen identification of chemosensitizer loci in cancer cells[J]. *Nature*, 2007, 446(7137): 815-819. DOI: 10.1038/nature05697.
- [22] GAO Y Z, KARDOS J, YANG Y, et al. The cancer/testes (CT) antigen HORMAD1 promotes homologous recombinational DNA repair and radioresistance in lung adenocarcinoma cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15304[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192992/>. DOI:10.1038/s41598-018-33601-w.
- [23] ZHAO W M, SEKI A, FANG G W. Cep55, a microtubule-bundling protein, associates with centralspindlin to control the midbody integrity and cell abscission during cytokinesis[J/OL]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(9): 3881-3896[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1593165/>. DOI: 10.1091/mbc.e06-01-0015.
- [24] ABE T, KOHASHI K, TAKEMOTO J, et al. Clinicopathological

- significance and antitumor effect of MPHOSPH1 in testicular germ cell tumor[J/OL]. *J Cancer*, 2018, 9(23): 4440-4448[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6277652/>. DOI: 10.7150/jca.25279.
- [25] WHITEHURST A W. Cause and consequence of cancer/testis antigen activation in cancer[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54: 251-272. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140326.
- [26] MCFARLANE R J, WAKEMAN J A. Meiosis-like functions in oncogenesis: a new view of cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): 5712-5716. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-1535.
- [27] HOSOYA N, OKAJIMA M, KINOMURA A, et al. Synaptonemal complex protein SYCP3 impairs mitotic recombination by interfering with BRCA2[J/OL]. *EMBO Rep*, 2011, 13(1): 44-51[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3246250/>. DOI: 10.1038/embor.2011.221.
- [28] BOUROVA-FLIN E, CHUFFART F, ROUSSEAU S, et al. The role of bromodomain testis-specific factor, BRDT, in cancer: a biomarker and A possible therapeutic target[J]. *Cell J*, 2017, 19 (suppl 1): 1-8. DOI:10.22074/cellj.2017.5060.
- [29] WATKINS J, WEEKES D, SHAH V, et al. Genomic complexity profiling reveals that *HORMAD1* overexpression contributes to homologous recombination deficiency in triple-negative breast cancers[J/OL]. *Cancer Discov*, 2015, 5(5): 488-505[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490184/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1092.
- [30] NICHOLS B A, OSWALD N W, MCMILLAN E A, et al. *HORMAD1* is a negative prognostic indicator in lung adenocarcinoma and specifies resistance to oxidative and genotoxic stress[J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (21): 6196-6208. DOI:10.1158/0008-5472.can-18-1377.
- [31] PINEDA C T, RAMANATHAN S, FON TACER K, et al. Degradation of AMPK by a cancer-specific ubiquitin ligase[J/OL]. *Cell*, 2015, 160 (4): 715-728[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629913/>. DOI:10.1016/j.cell.2015.01.034.
- [32] GAO Y Z, MUTTER-ROTTMAYER E, GREENWALT A M, et al. A neomorphic cancer cell-specific role of *MAGE-A4* in trans-lesion synthesis[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12105[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935975/>. DOI: 10.1038/ncomms12105.
- [33] ZHAO H, PAN W M, ZHANG H H, et al. Cancer testis antigen 55 deficiency attenuates colitis-associated colorectal cancer by inhibiting NF- κ B signaling[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 304[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447546/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1537-x.
- [34] DANG E L, YANG S Y, SONG C J, et al. *BAP31*, a newly defined cancer/testis antigen, regulates proliferation, migration, and invasion to promote cervical cancer progression[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 791[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052025/>. DOI:10.1038/s41419-018-0824-2.
- [35] JAGADISH N, FATIMA R, SHARMA A, et al. Sperm associated antigen 9 (SPAG9) a promising therapeutic target of ovarian carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2018, 40(5): 1010428318773652. DOI: 10.1177/1010428318773652.
- [36] LUO C, XIAO X, LIU D, et al. *CABYR* is a novel cancer-testis antigen in lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1288-1297. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-06-1742.
- [37] 李楠, 单保恩, 赵连梅, 等. *MAGE-C1* 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(10): 1112-1117. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.007.
- [38] AUBRY F, SATIE A P, RIOUX-LECLERCQ N, et al. *MAGE-A4*, a germ cell specific marker, is expressed differentially in testicular tumors[J]. *Cancer*, 2001, 92(11): 2778-2785. DOI: 10.1002/1097-0142(20011201)92:11<2778:aid-cnrcr10125>3.0.co;2-s.
- [39] GORDEEVA O. Cancer-testis antigens: Unique cancer stem cell biomarkers and targets for cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 75-89. DOI:10.1016/j.semcancer.2018.08.006.
- [40] INODA S, HIROHASHI Y, TORIGOE T, et al. *Cep55/c10orf3*, a tumor antigen derived from a centrosome residing protein in breast carcinoma[J]. *J Immunother*, 2009, 32(5): 474-485. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181a1d109.
- [41] ONO T, KURASHIGE T, HARADA N, et al. Identification of proacrosin binding protein sp32 precursor as a human cancer/testis antigen[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(6): 3282-3287[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30645/>. DOI: 10.1073/pnas.041625098.
- [42] HARAO M, HIRATA S, IRIE A, et al. HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel lung cancer-associated cancer testis antigen, cell division cycle associated 1, can induce tumor-reactive CTL[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(11): 2616-2625. DOI:10.1002/ijc.23823.
- [43] MIZUKAMI Y, KONO K, DAIGO Y, et al. Detection of novel cancer-testis antigen-specific T-cell responses in TIL, regional lymph nodes, and PBL in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(7): 1448-1454. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00844.x.
- [44] GAO X P, LI Q, CHEN G B, et al. *MAGEA3* promotes proliferation and suppresses apoptosis in cervical cancer cells by inhibiting the *KAP1/p53* signaling pathway[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(7): 3596-3612[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7407682/>.
- [45] THOMAS R, AL-KHADAIRI G, ROELANDS J, et al. NY-ESO-1 based immunotherapy of cancer: current perspectives[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 947[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941317/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.00947.
- [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. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990118)80:2<219:aid-ijc10>3.0.co;2-s.
- [47] BRICHARD V G, LEJEUNE D. GSK's antigen-specific cancer immunotherapy programme: pilot results leading to Phase III clinical development[J]. *Vaccine*, 2007, 25(Suppl 2): B61-B71. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.06.038.
- [48] FORGHANIFARD M M, GHOLAMIN M, MOAVEN O, et al. Neoantigen in esophageal squamous cell carcinoma for dendritic cell-based cancer vaccine development[J]. *Med Oncol*, 2014, 31 (10): 191. DOI:10.1007/s12032-014-0191-5.
- [49] GUO Y G, LEI K W, TANG L. Neoantigen vaccine delivery for personalized anticancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1499[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6036114/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.01499.
- [50] KAGEYAMA S, WADA H, MURO K, et al. Dose-dependent

- effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients[J/OL]. *J Transl Med*, 2013, 11: 246[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015172/>. DOI:10.1186/1479-5876-11-246.
- [51] JÄGER E, GNJATIC S, NAGATA Y, et al. Induction of primary NY-ESO-1 immunity: CD8⁺ T lymphocyte and antibody responses in peptide-vaccinated patients with NY-ESO-1⁺ cancers[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(22): 12198-12203[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC17318/>. DOI: 10.1073/pnas.220413497.
- [52] TAKAHASHI N, OHKURI T, HOMMA S, et al. First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(1): 150-153. DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02106.x.
- [53] NIE C J, QIN X H, LI X Y, et al. CACNA2D3 enhances the chemosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma to cisplatin via inducing Ca²⁺-mediated apoptosis and suppressing PI3K/Akt pathways[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 185[2020-12-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454090/>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00185.
- [54] KO E C, RABEN D, FORMENTI S C. The integration of radiotherapy with immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5792-5806. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3620.
- [收稿日期] 2020-12-17 [修回日期] 2021-06-04
[本文编辑] 党瑞山