

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.06.012

前列腺相关基因4在前列腺癌发生发展中作用的研究进展

Research on the role of prostate-related gene 4 in the development of prostate cancer

张守一 综述; 曾宇 审阅(中国医科大学附属肿瘤医院 泌尿外科, 辽宁 沈阳 110042)

[摘要] 前列腺相关基因4(PAGE4)是近年来发现的与前列腺癌相关的一种应激反应蛋白,其对前列腺癌的影响是动态的调节过程。在前列腺癌进展初期,PAGE4减弱雄激素受体的异常激活,抑制肿瘤细胞的EMT进程,同时干扰间质细胞与肿瘤细胞的交互作用;而在疾病进展期,PAGE4的应激保护功能可减少细胞凋亡,促进肿瘤细胞存活。此外,PAGE4作为癌/睾丸抗原(CTA)家族成员之一,仅在胚胎组织及成熟睾丸组织中表达,但在前列腺癌组织中表达则异常增高,使得PAGE4在前列腺癌诊疗中具有一定应用价值。多项研究表明,PAGE4在前列腺癌组织中的高表达与前列腺癌术后的生存率呈正相关。因此,PAGE4在前列腺癌的发生发展及其诊疗中具有潜在的临床应用价值,其分子机制和功能值得进一步探研。

[关键词] 前列腺相关基因4;癌/睾丸抗原;前列腺癌;前列腺癌诊疗

[中图分类号] R737.25;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)06-0596-04

1998年BRINKMANN等^[1]通过表达序列标签(Expressed Sequence Tag, EST)数据库分析筛选出一类在前列腺和胎盘中高表达黑色素瘤抗原/G抗原(melanoma antigen/G antigen, MAGE/GAGE)蛋白的家族成员,并将其命名为前列腺相关基因(prostate-associated gene, PAGE),其成员PAGE4是一种具有前列腺组织特异性的癌/睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA),也是一种内在无序蛋白(intrinsically disordered protein, IDP)^[2]。CTA是在肿瘤中表达的一大类与肿瘤相关的免疫原性抗原,其表达高度局限于成熟睾丸组织和胎盘滋养细胞。从广义上说,CTA根据其染色体位置不同,主要可分为位于X染色体上的CT-X抗原和位于常染色体上的非CT-X抗原两类。其中,CT-X抗原占有CTA的一半以上,且其在多种癌症组织中异常表达^[3]。IDP是一类缺乏固定空间结构的内在无序蛋白,在人体中发挥着重要的生物学作用,如通过蛋白质-蛋白质相互作用网络进行转录调节和信号传递,且常与癌症等疾病的发展有关。IDP在许多生物学过程中经历从无序到有序的转变,这种现象被称为耦合折叠和结合,以此来履行其功能^[4]。

作为一种IDP,PAGE4在人体发育过程中的表达是动态变化的,其在正常成人前列腺组织中的表达水平较低,但在良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)、前列腺癌和前列腺增殖性炎症萎缩(proliferative inflammatory atrophy, PIA)等发生损伤的上皮细胞中均为高表达,提示PAGE4具有潜在的应激反应特性,参与前列腺癌的发生发展。前列腺癌组织中PAGE4的转录水平与肿瘤根治术后的生物学复发呈负相关,但在不同Gleason评分的前列腺

癌组织标本中,PAGE4的表达水平存在差异^[5]。因此,作为一种与前列腺癌发生发展密切相关的抗原,PAGE4在前列腺癌的预后、诊疗方面具有潜在的临床应用价值。本文将结合本课题组多年来有关PAGE4的研究工作,针对PAGE4在前列腺癌发生发展中的作用及其在前列腺癌诊疗中的潜在应用价值加以归纳总结。

1 PAGE4对前列腺癌细胞的应激保护和抗凋亡作用

PAGE4具有保护细胞免受应激损害的功能^[6]。本实验室的前期研究^[7]表明,过表达PAGE4通过独立增加p21蛋白水平的方式来保护癌细胞免受各种应激损害(如葡萄糖剥夺、TNF- α 或化学药物作用等)。众所周知,p21是一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,可结合并抑制CDK2或CDK4的活性。p21作为p53的下游因子,与p53共同构成G1细胞周期检查站,当有DNA损伤时可抑制DNA复制并增强修复,从而阻止细胞周期进程。因此,在前列腺癌组织中PAGE4的高表达有助于提高前列腺癌细胞抗应激与抗凋亡的能力。

氧化应激被认为是与前列腺癌进展相关的病理驱动信号^[8]。ROS可诱导细胞DNA损伤,增加DNA突变的风险,从而导致癌基因激活并促进肿瘤的发生发展^[9-10];同时,轻度的氧化应激也可通过诱导过早的细胞衰老从而促进肿瘤的发生^[11]。本课题组前期研究^[12]发现,一旦细胞内产生ROS,过表达的PAGE4将不足以抑制ROS

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81572532)

[作者简介] 张守一(1995—),男,硕士生,主要从事泌尿系统肿瘤的基础与临床研究,E-mail: 1043418966@qq.com

[通信作者] 曾宇,E-mail: zengyud07@foxmail.com

诱导的细胞氧化应激,促使PAGE4向线粒体转运增加以抑制ROS的产生,而p21在细胞损伤之前就阻滞了细胞周期,从而使细胞耐受氧化应激。PAGE4在氧化应激下对细胞的保护机制通过减弱JNK的磷酸化来减少细胞凋亡,并增强ERK的磷酸化促进细胞存活。实验结果表明,高表达PAGE4的前列腺癌细胞可耐受氧化应激,其机制可能通过调节MAPK的通路,使PAGE4在ROS刺激下表达升高。

2 PAGE4对雄激素受体(androren receptor, AR)活性和前列腺癌表型的影响

在应激反应过程中,c-Jun蛋白也是这一过程的重要组成部分,它与Fos蛋白家族形成异二聚体,产生激活蛋白-1(activating protein-1, AP-1)。应激反应激酶同源结构域相互作用蛋白激酶1(homeodomain-interacting protein kinases, HIPK1)作为细胞应激反应中的另一个重要角色,磷酸化PAGE4第9位丝氨酸和第51位苏氨酸的两个残基,形成双重磷酸化的PAGE4(HIPK1-PAGE4),激活c-Jun^[13],进而促进PAGE4与AP-1转录因子复合物的相互作用,增强AP-1活性^[14]。此外,PAGE4还可被CDC样激酶2(CDC-like kinase 2, CLK2)磷酸化^[15]。与HIPK1相反,CLK2也是一种双重特异性激酶,它对PAGE4的过度磷酸化减弱了c-Jun的反式激活^[6],进而降低AP-1活性^[14]。AR的异常激活在前列腺癌的发生发展过程中至关重要,并且前列腺癌上皮细胞PAGE4表达水平与未用激素的去势抵抗型前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)中AR激活状态呈负相关^[17]。研究^[17]表明,PAGE4可能通过减弱AR磷酸化和随后的转录活性。HIPK1-PAGE4激活c-Jun可抑制AR活性,导致AR对CLK2的抑制作用减弱;CLK2的水平增高反而会促进PAGE4过度磷酸化为CLK2-PAGE4,从而减弱c-Jun的激活。他们间的这些作用关系相互形成了如图1所示的负反馈回路^[15]。

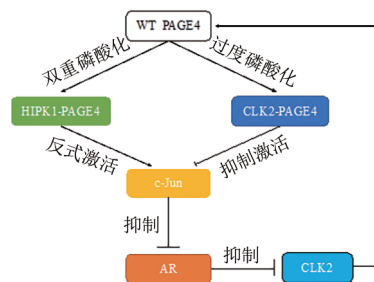


图1 HIPK1、CLK2、PAGE4、AR及c-Jun的关系示意图

PAGE4的磷酸化构象在前列腺癌表型方面有着明显的差异,而这种构象差异是由于磷酸化后PAGE4的N端和中央酸性区域之间的N端环状结构

缺失所造成的。野生型PAGE4(wild type-PAGE4, WT-PAGE4)和HIPK1-PAGE4的N端都有过量的碱性残基,使得N端很容易与周围的中央酸性区域相互作用,形成N端环状结构,因而HIPK1-PAGE4呈现出一种相对紧凑的构象。相反,若是PAGE4的N端在高磷酸化时被中和,则导致N端环状结构不能形成,最终成为一种松散的构象,即CLK2-PAGE4(CLK2过度磷酸化的PAGE4)。因此,PAGE4的N端有无环状结构是造成两种构象差异的主要原因,并且导致其复合物与AP-1亲和力不同^[14]。CLK2-PAGE4在雄激素依赖型前列腺癌细胞中表达,而HIPK1-PAGE4在雄激素依赖型和非雄激素依赖型前列腺癌细胞中均有表达^[15]。PAGE4的这种构象变化可能有助于前列腺癌细胞对雄激素依赖表型的动态改变,从而影响靶向治疗的效果^[14]。

3 PAGE4抑制前列腺癌的侵袭性

关于PAGE4与前列腺癌侵袭性的问题,本课题组前期研究^[18]发现,PAGE4在间质细胞中高表达明显抑制了前列腺癌细胞的侵袭能力,其机制为PAGE4干扰了癌细胞和间质细胞之间的信号传递,其中包括间质细胞的迁移减少以及减弱间质细胞对TNF- α 及TGF- β 的反应,可能的原因是前列腺内不同癌灶的肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)之间存在时空异质性,而高表达PAGE4的CAF可能会抑制前列腺癌的侵袭性。同时,高表达PAGE4的前列腺癌细胞其上皮钙黏素的表达上调^[18]。而下调上皮钙黏素的表达将促进肿瘤细胞侵袭和扩散^[19-21]。有研究^[22]也证实,在前列腺癌EMT进程中,其上皮钙黏素的表达水平降低,标志着前列腺癌细胞侵袭和扩散的能力提高。

此外,PAGE4在人体内是一种组织特异性的Wnt信号通路抑制剂。Wnt/ β -catenin信号通路是胚胎发育过程中有关细胞增殖、细胞极性、细胞迁移及细胞结局并维持组织动态平衡的重要通路之一^[23]。Wnt信号通路作为晚期前列腺癌的关键信号转导途径^[24-26],其通过调节AR来促进前列腺癌干细胞增殖、成骨细胞转移以及对抗雄激素治疗^[27-29],尤其在CRPC中, β -catenin的水平显著增加^[30]。而表达PAGE4的前列腺癌细胞通过抑制端锚聚合酶(tankyrase)来实现对自分泌途径Wnt信号通路的抑制以提供一个特殊微环境优势去维持Wnt信号旁分泌通路(图2)^[31]。在前列腺癌中,Wnt信号自分泌通路受到PAGE4的组织特异性抑制,这一过程可能进一步影响前列腺癌的发展。

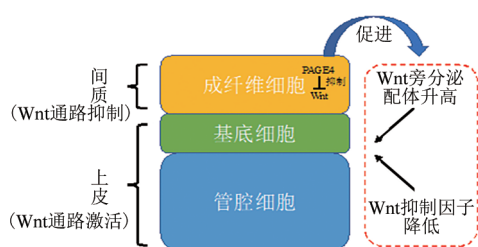


图2 前列腺组织中PAGE4与Wnt信号通路的相互作用关系示意图

4 PAGE4与前列腺癌治疗

由于高免疫原性和在成熟组织中的限制性表达,CTA被认为是潜在的肿瘤特异性诊断标记物和免疫治疗靶点^[17,32]。PAGE4作为一种CTA,在前列腺癌诊疗方面也同样被寄予期望。其中,PAGE4免疫原性肽可能成为一种前列腺癌免疫治疗的新方法。这种方法利用PAGE4的免疫原性,先合成PAGE4免疫原性肽,用以致敏活化从患者血液分离出来的树突状细胞,待其培养成熟、扩增后再回输患者体内,以激发针对前列腺癌PAGE4抗原的肿瘤免疫应答^[33]。另一方面,针对BPH以及低风险、对雄激素敏感的前列腺癌,应用小分子抑制剂抑制PAGE4表达也是一种新的治疗策略^[15]。此外,调节PAGE4磷酸化构象的激酶,对不同类型的前列腺癌也是一种独特的治疗方向^[16]。

5 PAGE4与前列腺癌的预后相关

以往研究^[34]发现,CTA可作为前列腺癌根治术后生化复发的潜在预测因子。该研究将72例Gleason评分8~10分的临床样本进行中位数为2年的随访,其中有43例在前列腺癌根治术后发生生化复发(PSA \geq 0.2 ng/mL),进一步分析显示,在复发的病例中仅有PAGE4下调,而其他CTA均为上调,且PAGE4的升高与无生化复发时长呈正相关。结果表明,在前列腺癌根治术后的患者中PAGE4表达下降预示着生化复发的风险增加。另一项研究^[17]也表明,局部晚期梗阻性前列腺癌经尿道前列腺电切术后总生存率与前列腺癌细胞PAGE4的表达水平呈正相关。激素敏感型前列腺癌患者中位生存期为8.2年,而PAGE4表达阴性/低水平肿瘤患者的中位生存期仅为3.1年,且经多变量分析显示,高表达PAGE4的前列腺癌患者术后生存率较高。综上所述,PAGE4可能作为前列腺癌潜在的预后分子标记物,且有助于筛选出预后较差的前列腺癌患者。

6 展望

PAGE4在前列腺病变前期通过应激引起的磷酸

化反应可降低AR活性,进而阻止前列腺癌的发生,而在前列腺癌发展进程中,PAGE4的高表达又有助于前列腺癌细胞的生存,说明PAGE4可能在肿瘤的不同阶段发挥不同的作用,这种现象背后的机制值得进一步去探寻。可以考虑将PAGE4用于辅助PSA对前列腺癌进行诊断,甚至可以预测疾病的变化情况。此外,考虑到PAGE4与根治性前列腺癌切除术后的生存率之间的相关性,甚至可以设想开发一种微创检测技术来识别“好”(非转移/雄激素依赖型疾病)和“坏”(转移/非雄激素依赖型疾病)的前列腺癌。针对PAGE4不同磷酸化形式的单克隆抗体可以作为一种新的工具来预测疾病预后^[35]。总之,PAGE4在前列腺癌诊疗方面有良好的应用前景。

[参考文献]

- [1] BRINKMANN U, VASMATZIS G, LEE B, *et al.* PAGE-1, an X chromosome-linked GAGE-like gene that is expressed in normal and neoplastic prostate, testis, and uterus[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(18): 10757-10762[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27968/>. DOI: 10.1073/pnas.95.18.10757.
- [2] ZENG Y, HE Y N, YANG F, *et al.* The cancer/testis antigen prostate-associated gene 4 (PAGE4) is a highly intrinsically disordered protein[J/OL]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 13985-13994[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3077599/>. DOI: 10.1074/jbc.M110.210765.
- [3] DAS B, SENAPATI S. Immunological and functional aspects of MAGEA3 cancer/testis antigen[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2021, 125: 121-147. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2020.08.001.
- [4] UVERSKY V N. Recent developments in the field of intrinsically disordered proteins: intrinsic disorder-based emergence in cellular biology in light of the physiological and pathological liquid-liquid phase transitions[J]. *Annu Rev Biophys*, 2021, 50: 135-156. DOI: 10.1146/annurev-biophys-062920-063704.
- [5] TAKAHASHI S, SHIRAIISHI T, MILES N, *et al.* Nanowire analysis of cancer-testis antigens as biomarkers of aggressive prostate cancer[J/OL]. *Urology*, 2015, 85(3): 704.e1-7[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4695987/>. DOI: 10.1016/j.urology.2014.12.004.
- [6] KULKARNI P. Intrinsically disordered proteins and prostate cancer: pouring new wine in an old bottle [J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(5): 659-661. DOI: 10.4103/1008-682X.184272.
- [7] ZENG Y, GAO D, KIM J J, *et al.* Prostate-associated gene 4 (PAGE4) protects cells against stress by elevating p21 and suppressing reactive oxygen species production[J/OL]. *Am J Clin Exp Urol*, 2013, 1(1): 39-52[2021-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219281/>.
- [8] TAN B L, NORHAIZAN M E. Oxidative stress, diet and prostate cancer [J]. *World J Mens Health*, 2021, 39(2): 195-207. DOI: 10.5534/wjmh.200014.
- [9] SRINIVAS U S, TAN B W Q, VELLAYAPPAN B A, *et al.* ROS and the DNA damage response in cancer[JOL]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101084[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC6859528/. DOI: 10.1016/j.redox.2018.101084.
- [10] WANG Y, QI H, LIU Y, *et al.* The double-edged roles of ROS in cancer prevention and therapy[J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4839-4857. DOI: 10.7150/thno.56747.
- [11] HAYES J D, DINKOVA-KOSTOVA A T, TEW K D. Oxidative Stress in Cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 167-197. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.
- [12] LV C, FU S, DONG Q, *et al.* PAGE4 promotes prostate cancer cells survive under oxidative stress through modulating MAPK/JNK/ERK pathway[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 24[2021-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339303/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1032-3.
- [13] MOONEY S M, QIU R, KIM J J, *et al.* Cancer/testis antigen PAGE4, a regulator of c-Jun transactivation, is phosphorylated by homeodomain-interacting protein kinase 1, a component of the stress-response pathway[J]. *Biochemistry*, 2014, 53(10): 1670-1679. DOI: 10.1021/bi500013w.
- [14] LIN X, ROY S, JOLLY M K, *et al.* PAGE4 and conformational switching: insights from molecular dynamics simulations and implications for prostate cancer[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(16): 2422-2438. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.05.011.
- [15] SALGIA R, JOLLY M K, DORFF T, *et al.* Prostate-associated Gene 4 (PAGE4): Leveraging the conformational dynamics of a dancing protein cloud as a therapeutic target[J/OL]. *J Clin Med*, 2018, 7(6): 156[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025510/>. DOI: 10.3390/jcm7060156.
- [16] KULKARNI P, JOLLY M K, JIA D, *et al.* Phosphorylation-induced conformational dynamics in an intrinsically disordered protein and potential role in phenotypic heterogeneity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(13): E2644-E2653[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380051/>. DOI: 10.1073/pnas.1700082114.
- [17] SAMPSON N, RUIZ C, ZENZMAIER C, *et al.* PAGE4 positivity is associated with attenuated AR signaling and predicts patientsurvival in hormone-naive prostate cancer [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(4): 1443-1454. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.040.
- [18] FU S, LIU T, LV C, *et al.* Stromal-epithelial interactions in prostate cancer: overexpression of PAGE4 in stromal cells inhibits the invasive ability of epithelial cells[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(11): 4406-4418. DOI: 10.1002/jcb.29664.
- [19] CAO Z Q, WANG Z, LENG P. Aberrant N-cadherin expression in cancer [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109320[2021-12-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219325843?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109320.
- [20] LOH C Y, CHAI J Y, TANG T F, *et al.* The E-cadherin and N-cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: Signaling, therapeutic implications, and challenges[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1118[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6830116/>. DOI: 10.3390/cells8101118.
- [21] KASZAK I, WITKOWSKA-PILASZEWICZ O, NIEWIADOMSKA Z, *et al.* Role of cadherins in cancer—a review[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7624[2021-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589192/>. DOI: 10.3390/ijms21207624.
- [22] NAVAS T, KINDERS R J, LAWRENCE S M, *et al.* Clinical evolution of epithelial-mesenchymal transition in human carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(2): 304-318. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3539.
- [23] PARSONS M J, TAMMELA T, DOW L E. WNT as a driver and dependency in cancer [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10): 2413-2429. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0190.
- [24] SHORNING B Y, DASS M S, SMALLEY M J, *et al.* The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: at the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4507[2021-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350257/>. DOI: 10.3390/ijms21124507.
- [25] LIN S R, MOKGAUTSI N, LIU Y N. Ras and Wnt interaction contribute in prostate cancer bone metastasis[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(10): 2380[2021-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287876/>. DOI: 10.3390/molecules25102380.
- [26] KHURANA N, SIKKA S C. Interplay Between SOX9, Wnt/beta-catenin and androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2066[2021-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540097/>. DOI: 10.3390/ijms20092066.
- [27] PASHIRZAD M, SHAFIEE M, KHAZAEI M, *et al.* Therapeutic potency of Wnt signaling antagonists in the pathogenesis of prostate cancer, current status and perspectives[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1237-1247. DOI: 10.1002/jcp.27137.
- [28] KOUHSHYAR S, MENIEL V S, PHESSÉ T J, *et al.* Exploring the Wnt pathway as a therapeutic target for prostate cancer[J/OL]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 309[2022-02-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8869457/>. DOI: 10.3390/biom12020309.
- [29] TSAO T, BERETOV J, NI J, *et al.* Cancer stem cells in prostate cancer radioresistance [J]. *Cancer Lett*, 2019, 465: 94-104[2021-12-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383519304574?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.08.020.
- [30] MURILLO-GARZON V, KYPTA R. WNT signalling in prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(11): 683-696. DOI: 10.1038/nrurol.2017.144.
- [31] KOIRALA S, KLEIN J, ZHENG Y, *et al.* Tissue-specific regulation of the Wnt/beta-catenin pathway by PAGE4 inhibition of tankyrase [J/OL]. *Cell Rep*, 2020, 32(3): 107922[2021-12-20]. [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(20\)30903-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124720309037%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(20)30903-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124720309037%3Fshowall%3Dtrue). DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107922.
- [32] MENG X, SUN X, LIU Z, *et al.* A novel era of cancer/testis antigen in cancer immunotherapy[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107889[2021-12-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576921005257?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107889.
- [33] GELDMACHER A, FREIER A, LOSCH F O, *et al.* Therapeutic vaccination for cancer immunotherapy: antigen selection and clinical responses[J/OL]. *Hum Vaccin*, 2011, 7 Suppl: 115-119[2021-12-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21245666/>. DOI: 10.4161/hv.7.0.14573.
- [34] SHIRAIISHI T, TERADA N, ZENG Y, *et al.* Cancer/Testis antigens as potential predictors of biochemical recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy[J/OL]. *J Transl Med*, 2011, 9: 153[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184272/>. DOI: 10.1186/1479-5876-9-153.
- [35] KULKARNI P, UVERSKY V N. Cancer/testis antigens: "Smart" biomarkers for diagnosis and prognosis of prostate and other cancers [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 740[2021-12-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412325/>. DOI: 10.3390/ijms18040740.

[收稿日期] 2022-02-10

[修回日期] 2022-06-05

[本文编辑] 阮芳铭, 黄静怡