

# CT 抗原—神经系统肿瘤免疫治疗的新靶向

王 峰,范 蓉综述,谢小薰审校

关键词:CT 抗原;免疫治疗;神经系统肿瘤

中图分类号:R730.3 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2007)02-0154-03

## 0 引言

神经系统肿瘤,虽然其发病率不高,但其致死、致残率非常高。目前传统疗法复发率较高。因此,需探索新的治疗方法,与传统疗法相结合以提高疗效。免疫治疗由于创伤小、针对性强而备受关注。然而,肿瘤特异性抗原的获得是进行免疫治疗的前提。目前,存在于神经系统肿瘤的特异性抗原非常少,因此,应用作用相对广泛的癌-睾丸抗原(Cancer-Testis Antigen, CT 抗原)治疗神经系统肿瘤具有一定的发展前景。神经系统肿瘤中 CT 抗原的相关研究近年来已有很大进展,现将 CT 抗原在神经系统肿瘤中的研究进展综述如下:

## 1 CT 抗原概述

### 1.1 CT 抗原基因及功能

CT 抗原是一类可在多种肿瘤组织中表达,在除睾丸以外的正常组织中几乎不表达的抗原<sup>[1]</sup>。目前已发现 96 个 CT 抗原基因,分别由 15 个基因家族和 31 种基因编码。根据 CT 抗原定位是否在 X 染色体上,可将 CT 抗原基因分为两大类:(1) X-CT 抗原基因:定位在 X 染色体上,集中在 Xp11 和 Xq26~28 两个区域,此类基因基本都是多基因家族,包括 MAGE、GAGE、NY-ESO-1、SSX、XAGE、SPANX 以及最近新发现的 CT45 等<sup>[1-3]</sup> 20 种基因或基因家族。(2) NonX-CT 抗原基因:定位在不同的常染色体上,如 SCP-1、CT9、CT46 定位在 1 号染色体上,OY-TEST-1 定位在 12 号染色体上等<sup>[1,4-6]</sup>,多为非家族性基因。

对 CT 抗原功能的研究目前还很少,只对少数几种 CT 抗原的功能有所了解。目前研究所知,

CAGE-1 作为精子细胞和精子顶体的重要组成部分,对精子头部顶体蛋白的包装起重要作用<sup>[3]</sup>; SCP-1 为联会复合体的主要成分,与染色体配对、交换及分离密切相关<sup>[7]</sup>;SSX 基因可能与抑制转录有关等<sup>[8]</sup>。

### 1.2 CT 抗原的表达特点及机制

虽然第一个 CT 抗原的发现源于黑色素瘤,但随后的研究发现 CT 抗原实际上是一种广谱的肿瘤抗原,它在多种肿瘤组织中的表达不尽相同。总体来说,CT 抗原在肿瘤组织中的表达具有以下特征:(1)同一 CT 抗原在不同肿瘤组织的表达频率不同;(2)不同 CT 抗原在同一肿瘤组织的表达频率也不同;(3)CT 抗原的表达具有“群集性”,即同一肿瘤组织可同时表达多种 CT 抗原。

目前 CT 抗原表达机制尚未完全阐明。主要的研究集中于 MAGE 家族,一些学者报道体外用去甲基化诱导剂 5-AZA-CdR 可诱导多种肿瘤细胞和正常细胞表达 MAGE 基因<sup>[9]</sup>。但是,去甲基化机制并不能解释所有 CT 抗原的表达机制。有研究发现在基因组广泛去甲基化的结肠癌中,许多 CT 抗原的表达缺如<sup>[10]</sup>。因此,CT 抗原特异性表达除了去甲基化诱导机制外,可能尚与其他机制有关,其在肿瘤中特异性表达的机制还有待于进一步的研究和证明。

## 2 神经系统肿瘤与 CT 抗原

目前,CT 抗原在神经系统肿瘤组织中的表达情况研究较少,只有 MAGE 等几个 CT 抗原家族有相关报道,现将其研究进展介绍如下:

### 2.1 MAGE 家族

目前对神经系统肿瘤中 MAGE 基因在 mRNA 水平的表达报道较多。其中,研究较多的神经系统肿瘤类型包括恶性胶质瘤、神经母细胞瘤、脑膜瘤及髓母细胞瘤等,表达率为 5%~66%不等<sup>[11-17]</sup>。其中,以 MAGE-1 在神经母细胞瘤中的表达率最高(66%),值得注意的是 MAGE-1 在成人与儿童恶性胶质瘤中的表达率有明显不同。同时,MAGE 基因

收稿日期:2006-02-23;修回日期:2006-04-17  
基金项目:国家自然科学基金(30360026);广西“新世纪十百千人才工程”专项资金(No. 2003201)  
作者单位:530021 南宁,广西医科大学组织胚胎学教研室  
通讯作者:谢小薰, E-mail:xiexiaoxun@yahoo.com  
作者简介:王峰(1981-),男,硕士在读,主要从事肿瘤分子生物学研究



在神经系统肿瘤组织中的蛋白水平的表达也有相关报道,MA GE 在神经系统肿瘤中蛋白水平的表达率为 35.7% ~ 85.7% 不等<sup>[12,16,18]</sup>,以 MA GE-1 在胶质瘤中蛋白表达率为最高。

尽管研究结果表明,不管在 mRNA 及蛋白水平 MA GE 基因在肿瘤组织中,MA GE 的表达都存在差异,但整体来看,MA GE 基因家族中的某些成员在特定的神经系统肿瘤组织中具有较高的表达,因此,有望成为神经系统肿瘤免疫治疗的新靶向。

### 2.2 NY-ESO-1

目前,关于 NY-ESO-1 在神经系统肿瘤中 mRNA 水平的表达研究中,Soling 等<sup>[13]</sup>应用 RT-PCR 检测了 88 例脑肿瘤,其中包括星形细胞瘤、间胶质瘤、脑膜瘤、室管膜瘤,但却未发现一例表达 NY-ESO-1。不同的是应用同样的方法检测神经母细胞瘤中 NY-ESO-1 的表达率为 25% ~ 55% 不等<sup>[13,16,19]</sup>。而且在蛋白质水平的研究中,Rodolfo 等<sup>[19]</sup>运用免疫组化技术分析神经母细胞瘤标本中 NY-ESO-1 的蛋白表达率为 82%,其免疫反应可见于标本的大部分肿瘤细胞中。

这表明神经母细胞瘤中 NY-ESO-1 在 mRNA 及蛋白水平表达较高,且较多的研究表明 NY-ESO-1 抗原的免疫原性极强<sup>[20]</sup>,因此,NY-ESO-1 在神经母细胞瘤中的免疫治疗具有广阔的前景。

### 2.3 NY-SAR-35

最近本课题组<sup>[21]</sup>对 NY-SAR-35 在脑膜瘤中的表达进行了研究,发现其在脑膜瘤中的表达率为 36.59%,明显高于正常组织的表达率 13.79%,并经统计学分析 NY-SAR-35 的表达与病人性别、年龄大小、肿瘤性质和病理分级无关。

### 2.4 SSX 家族

目前,在 mRNA 水平研究证实,SSX 家族在神经系统肿瘤中的表达率为 5% ~ 72% 不等<sup>[17,22]</sup>。以在神经母细胞瘤中的表达率最高,而在星形细胞瘤及胶质瘤中表达率相对较低。其中又以 SSX-2 在神经母细胞瘤中的表达率为最高。SSX 基因在神经系统肿瘤组织中的蛋白水平表达暂无相关报道,但随着 SSX 抗体的商品化,将会有更新的研究进展。

由此可以看出 SSX 家族有可能与 NY-ESO-1 一并成为神经母细胞瘤免疫治疗的靶抗原。

### 2.5 GAGE 家族

对于 CA GE 家族在神经系统肿瘤的研究,目前大多集中在 mRNA 水平。Scarcella 等<sup>[11]</sup>检测了 GAGE 在 60 例神经系统肿瘤中的表达情况。研究结果发现,GAGE 家族在 mRNA 水平的表达率为

11% ~ 93% 不等,其中以利用通用引物扩增的 GAGE-3、GAGE-6 及 GAGE-8 的 mRNA 的共同序列在脑室管膜瘤中的表达率最高。与 MA GE 不同的是,在恶性胶质瘤中未发现成人与儿童表达率的差异。另外,Cheung 等<sup>[23]</sup>发现 GAGE 在 67 例神经母细胞瘤组织中的表达率为 82%。由此可见 GAGE 家族在某些神经系统肿瘤组织中有一定的表达,可能作为这些神经系统肿瘤免疫治疗的理想靶位。

### 2.6 SCP-1

Sahin 等<sup>[17]</sup>应用 RT-PCR 技术检测了 39 例星形细胞瘤和 38 例脑膜瘤,SCP-1 的表达率分别为 40% 和 18%。这是否提示 SCP-1 表达趋向于恶性肿瘤尚有待于进一步研究。

### 2.7 CT46

Chen 等<sup>[4]</sup>应用定量 RT-PCR 技术发现 CT46 在神经母细胞瘤细胞株中不表达,尽管如此,但由于目前对其研究较少,尚不能确定 CT46 在其他神经系统肿瘤组织中表达情况如何,因此,有待进一步研究。

## 3 应用 CT 抗原对神经系统肿瘤治疗的展望

目前 CT 抗原的免疫治疗已经在非神经系统肿瘤中开展。而且 CT 抗原在神经系统肿瘤中的研究也有所进展,Liu 等<sup>[12]</sup>研究发现 MA GE-1 可在恶性胶质瘤中表达,且可以被细胞毒性 T 细胞识别。使用 IFN- 或 5-AZA-CdR 作用于胶质母细胞瘤,可使 MA GE 的 mRNA 表达率明显提高,而且可以促进自身 MHC 抗原表位的显露,进而提高细胞毒性 T 淋巴细胞的识别活性。这表明 MA GE-1 有可能作为恶性胶质瘤的特异性靶抗原,从而应用于恶性胶质瘤中 CD4、CD8 依赖性的 T 细胞的主动免疫治疗及过继性免疫治疗。但应用 CT 抗原对神经系统肿瘤进行免疫治疗还未得到广泛开展,制约其开展的重要因素之一是 CT 抗原在神经系统肿瘤中表达谱尚不十分清楚。

## 4 结语

目前研究已经证实有一部分 CT 抗原在神经系统肿瘤中表达,但表达率都相对较低。今后,一方面还需要继续寻找更多能在神经系统肿瘤中有高表达的 CT 抗原;另一方面还需对已知的 CT 抗原进行广泛的筛选,从中获取较完整的 CT 抗原表达谱。随着 CT 抗原在神经系统肿瘤中的表达谱的建立,以 CT 抗原为靶向,对神经系统肿瘤进行免疫治疗必将成为可能。

## 参考文献:

- [1] Scanlan MJ, Simpson AJ, Old LJ. The cancer/testis genes: Review, standardization, and commentary[J]. *Cancer Immunity*, 2004, 4:1-15.
- [2] Alshimer M, Drewers T, Schutz W, et al. The cancer/testis antigen CAGE-1 is a component of the acrosome of spermatids and spermatozoa[J]. *Eur J Cell Biol*, 2005, 84(2-3):445-452.
- [3] Chen YT, Scanlan MJ, Sahin U, et al. Identification of cancer/testis-antigen genes by massively parallel signature sequencing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(22):7940-7945.
- [4] Chen YT, Venditti CA, Theiler G, et al. Identification of CT46/HORMAD1, an immunogenic cancer/testis antigen encoding a putative meiosis-related protein[J]. *Cancer Immunity*, 2005, 5:9-17.
- [5] Ono T, Kurashige T, Harada N, et al. Identification of pro-crocin binding protein sp32 precursor as a human cancer/testis antigen[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(6):3282-3287.
- [6] Tureci O, Sahin U, Zwick C, et al. Identification of a meiosis-specific protein as a member of the class of cancer/testis antigens[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(9):5211-5216.
- [7] Kalejs M, Erenpreisa J. Cancer/testis antigens and gametogenesis: a review and "brain-storming" session[J]. *Cancer Cell Int*, 2005, 5(1):4-14.
- [8] Lim FL, Soulez M, Koczan D, et al. A KRAB-related domain and a novel transcription repression domain in proteins encoded by SSX genes that are disrupted in human sarcomas[J]. *Oncogene*, 1998, 17(15):2013-2018.
- [9] De Smet C, Lurquin C, Lethe B, et al. DNA methylation is the primary silencing mechanism for a set of germ line- and tumor-specific genes with a CpG-rich promoter[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(11):7327-7335.
- [10] Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, et al. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy[J]. *Immunol Rev*, 2002, 188:22-32.
- [11] Scarcella DL, Chow CW, Gonzales MF, et al. Expression of MAGE and GAGE in High-Grade Brain Tumors: A Potential Target for Specific Immunotherapy and Diagnostic Markers [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(2):335-341.
- [12] Liu G, Ying H, Zeng G, et al. HER-2, gp100, and MAGE-1 are expressed in human glioblastoma and recognized by cytotoxic T cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(14):4980-4986.
- [13] Soling A, Schurr P, Berthold F. Expression and clinical relevance of NY-ESO-1, MAGE-1 and MAGE-3 in neuroblastoma [J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(3B):2205-2209.
- [14] Ishida H, Matsumura T, Salgaller ML, et al. MAGE-1 and MAGE-3 or -6 expression in neuroblastoma-related pediatric solid tumors[J]. *Int J Cancer*, 1996, 69(5):375-380.
- [15] Corrias MV, Scaruffi P, Occhino M, et al. Expression of MAGE-1, MAGE-3 and MART-1 genes in neuroblastoma[J]. *Int J Cancer*, 1996, 69(5):403-407.
- [16] Expression of MHC class I, MHC class II, and cancer germ-line antigens in neuroblastoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(4):400-406.
- [17] Sahin U, Koslowski M, Tureci O, et al. Expression of cancer testis genes in human brain tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(10):3916-3922.
- [18] Kuramoto T. Detection of MAGE-1 tumor antigen in brain tumor[J]. *Kurume Med J*, 1997, 44(1):43-51.
- [19] Rodolfo M, Luksch R, Stockert E, et al. Antigen-specific immunity in neuroblastoma patients: antibody and T-cell recognition of NY-ESO-1 tumor antigen [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(20):6948-6955.
- [20] Jager E, Stockert E, Zidianakis Z, et al. Humoral immune responses of cancer patients against "Cancer-Testis" antigen NY-ESO-1: correlation with clinical events [J]. *Int J Cancer*, 1999, 84(5):506-510.
- [21] 范蓉, 肖绍文, 罗昱, 等. 癌-睾丸抗原基因 NY-SAR-35 在人脑膜瘤中的表达[J]. *中华神经外科杂志*, 2005, 21(2):109.
- [22] Chi SN, Cheung NK, Cheung IY. Expression of SSX-2 and SSX-4 genes in neuroblastoma [J]. *Int J Biol Markers*, 2002, 17(4):219-223.
- [23] Cheung IY, Cheung NK. Detection of microscopic disease: comparing histology, immunocytology, and RT-PCR of tyrosine hydroxylase, GAGE, and MAGE [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2001, 36(1):210-212.

[编辑:贺文]