

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.009

肿瘤睾丸抗原 45 在卵巢癌组织中的表达水平和血清
免疫原性与预后的关系*赵建红¹, 岑红兵¹, 杨志勇²

长江大学附属黄冈市中心医院; 1. 病理科; 2. 肿瘤科, 湖北黄冈 438000

摘要:目的 评估肿瘤睾丸抗原 45(CT45)在上皮性卵巢癌(EOC)组织中的表达水平和血清免疫原性与预后的关系。**方法** 选取 2018 年 11 月至 2020 年 1 月在该院妇产科接受手术治疗的 121 例 EOC 患者(EOC 组)和 60 例良性卵巢病变患者(对照组)作为研究对象,采集其组织和血清标本。采用实时荧光定量聚合酶链反应和免疫组织化学法检测 CT45 在 EOC 组织、正常卵巢组织中的表达水平。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清标本中抗 CT45 自身抗体水平,采用 Western blot 试验进一步证实 ELISA 的检测结果。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清抗 CT45 自身抗体对 EOC 的诊断价值。**结果** EOC 组 CT45A1 mRNA 表达水平[1.80(1.10, 3.65)]明显高于对照组[0.99(0.68, 1.32)],差异有统计学意义($Z=11.883, P<0.001$)。46.28%(56/121)的 EOC 组织均表现出 CT45 蛋白高表达(+++/++++)。CT45 蛋白高表达水平与高国际妇产科联盟分期和化疗反应均有关($P<0.05$)。EOC 组血清抗 CT45 自身抗体水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,当抗 CT45 自身抗体最佳截断值设置为中位数(0.37)时,39.67%(48/121)的 EOC 患者血清标本中可检测到抗 CT45 自身抗体,其鉴别 EOC 组和对照组的曲线下面积为 0.705,灵敏度和特异度分别为 72.51%和 68.95%。在 48 份 ELISA 检测阳性血清样本中,有 81.25%(39/48)的 EOC 组织 CT45 蛋白呈高表达。Western blot 试验证实了 ELISA 的检测结果与 EOC 血清中 CT45 的免疫原性。组织 CT45 蛋白高表达($P=0.006$)或血清抗 CT45 自身抗体阳性($P=0.029$)患者 3 年累计总生存率明显更低。**结论** CT45 在 EOC 组织中表达水平上调,并且在 EOC 患者中诱导体液免疫反应,表明 CT45 是 EOC 的潜在预后生物标志物和肿瘤免疫治疗的靶点。

关键词:肿瘤睾丸抗原 45; 卵巢癌组织; 上皮性卵巢癌; 血清免疫原性; 预后

中图法分类号:R737.31;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)15-2181-06

Expression level and immunogenicity of tumor testis antigen 45 in epithelial ovarian
cancer tissues and its relationship with prognosis*ZHAO Jianhong¹, CEN Hongbing¹, YANG Zhiyong²1. Department of Pathology; 2. Department of Oncology, Huanggang Central Hospital Affiliated
to Yangtze University, Huanggang, Hubei 438000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the expression level and serum immunogenicity of tumor testis antigen 45 (CT45) in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues and its relationship with prognosis. **Methods** A total of 121 patients with EOC (EOC group) and 60 patients with benign ovarian lesions (control group) who underwent surgical treatment in the Department of Obstetrics and Gynecology of the hospital from November 2018 to January 2020 were selected as the research objects, and their tissue and serum specimens were collected. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction and immunohistochemistry were used to detect the expression of CT45 in EOC and normal ovarian tissues. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the level of anti-CT45 autoantibodies in serum specimens, and Western blot was used to further confirm the ELISA results. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of serum anti-CT45 autoantibodies for EOC. **Results** The expression level of CT45A1 mRNA in EOC group [1.80(1.10, 3.65)] was significantly higher than that in control group [0.99(0.68, 1.32)], and the difference was statistically significant ($Z=11.883, P<0.001$), and 46.28% (56/121) of EOC tissues showed high expression of CT45 protein (+++/++++). CT45 high protein expression levels associated with the international union of gynecology and obstetrics staging and chemotherapy response. The level of serum anti-

* 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021M070)。

作者简介:赵建红,女,主治医师,主要从事各种肿瘤病理诊断方面的研究。

CT45 autoantibody in EOC group was significantly higher than that in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that when the optimal cut-off value of anti-CT45 autoantibody was set as the median (0.37), anti-CT45 autoantibody could be detected in 39.67% (48/121) of the serum samples of EOC patients, and the area under the receiver operating characteristic curve of anti-CT45 autoantibody in distinguishing EOC group and control group was 0.705, and the sensitivity and specificity were 72.51% and 68.95% respectively. Among the 48 ELISA positive serum samples, 81.25% (39/48) of EOC tissues showed high expression of CT45 protein. Western blot assay confirmed the results of ELISA and the immunogenicity of CT45 in EOC serum. Patients with high tissue CT45 protein expression ($P = 0.006$) or positive serum anti-CT45 autoantibodies ($P = 0.029$) had a significantly lower 3-year cumulative survival rate. **Conclusion** CT45 is up-regulated in EOC tissues and induces humoral immune responses in EOC patients, suggesting that CT45 is a potential prognostic biomarker and target for tumor immunotherapy of EOC.

Key words: tumor testis antigen 45; ovarian cancer tissue; epithelial ovarian cancer; serum immunogenicity; prognosis

卵巢癌(OC)是最常见、最严重的妇科恶性肿瘤,其中上皮性 OC(EOC)是最常见的病理类型,占 OC 的 85%~90%^[1]。尽管 OC 的治疗取得了进展,但 5 年生存率仍在 30%~40%^[1]。肿瘤睾丸抗原(CTA)是一类由 276 个基因编码的蛋白质,在正常组织(睾丸除外)中的表达受到限制,但在各种人类癌症中呈异常高表达,包括 OC^[2]。因此,CTA 被认为是理想的肿瘤特异性免疫治疗靶点。目前,已经鉴定了 730 多种 CTA^[3]。肿瘤睾丸抗原 45(CT45)基因家族于 2005 年通过特征测序鉴定,由位于 X 染色体(Xq 26.3)上的 6 个高度相似的基因组成,直接串联重复^[4]。CT45 编码一种包含 189 个氨基酸的蛋白质,具有 2 个核定位信号^[5]。CT45 被证实是一种癌症/睾丸限制表达的核蛋白,已经在黑色素瘤,以及肺、乳腺、子宫、膀胱和其他部位的上皮癌中发现了 CT45 蛋白异常表达^[6-7]。本研究检测了 CT45 在 EOC 及其配对的相邻非肿瘤组织中 mRNA 和蛋白表达水平,并且证实 EOC 患者血清中抗 CT45 抗体的存在,以及与临床病理参数、总生存期的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 11 月至 2020 年 1 月在本院妇产科接受手术治疗的 121 例 EOC 患者(EOC 组)和 60 例良性卵巢病变患者(对照组)作为研究对象,采集其组织和血清标本。EOC 的病理分类是根据国际妇产科联盟(FIGO)和世界卫生组织标准确定的。排除在手术前接受任何新辅助治疗的患者,以及复发性 OC 或其他非 OC 患者。所有标本均由 2 名经验丰富的病理学家独立进行组织学和临床诊断。对照组为接受良性卵巢肿块手术的女性,无患癌史。两组均排除糖尿病、高脂血症、甲状腺功能异常、脑卒中、心血管疾病患者和妊娠女性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2018MX0092)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法 脱亲和、再水合后,将组织在 3% H₂O₂ 中孵育 10 min 以阻断内源性过氧化物酶活性,在含有吐温 20(TBST)的 Tris 缓冲盐水中漂洗,并且在补充有正常山羊血清的 TBST 中孵育 2 次,每次孵育 10 min 以阻断非特异性结合。CT45 抗体在 4℃ 的加湿室中孵育过夜。将组织与 Supervision™ 辣根过氧化物酶偶联的山羊抗兔 IgG(中山金桥生物技术有限公司)二级抗体在室温下孵育 15 min。用 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)进行免疫检测,并用苏木精对样品进行复染作为阴性对照,将免疫前兔的纯化 IgG(初始 IgG 水平为 0.10 mg/mL)稀释至相应比例(1:500、1:1 000 和 1:1 500)。细胞质或细胞核中出现棕黄色或棕色颗粒为阳性细胞。将阳性细胞的染色强度和阳性细胞在总细胞中的比例相结合以确定结果。对中等至强烈染色强度的阳性细胞百分比进行评分:(-)为<5%,(+)为 5%~25%,(++)为 26%~50%,(+++)为>50%。

1.2.2 反转录实时荧光定量聚合酶链反应 PCR(RT-qPCR) 使用 iCycler-iQ™ 多色 RT-qPCR 检测系统(美国 Bio-Rad Laboratories)定量检测组织 CT45A1 mRNA,引物序列如下:正向 5'-GCGACCCACAGAC-3'和反向 5'-GCCCACCGTAAATCAGA-3'。使用 6-羧基荧光素(FAM)标记的 TaqMan 探针:5'-FAM CAACCAGGTAGGGTCC TAMRA-3'。扩增产物由 CT45 基因的 123 bp 片段组成。RT-qPCR 总体积为 25 μL,包含 2.5 μL 10× buffer、5 μL MgCl₂ (25 mmol/L)、1 μL dNTP(2.5 mmol/L)、0.75 μL 正向和反向引物(10 μmol/L)、1 μL 探针引物(10 μmol/L)、12 μL 不含 RNase 的 H₂O 和 2 μL cDNA 模板。热循环条件:95℃ 持续 2 min,然后进行 95℃ 5 s 和 60℃ 20 s 40 个循环。通过测量循环阈值(Ct)值来定量靶 CT45A1 mRNA。将每个样品中靶 CT45A1 mRNA 的值标准化为次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶扩增。所有样品一式 3 份。

1.2.3 酶联免疫吸附试验(ELISA) 将 His 标记的重组 CT45(0.2 μg/mL)包被在 96 孔测试板上。4℃ 孵育过夜。随后用 5% 脱脂乳封闭平板,并与血清(1:400,100 μL/孔)在 37℃ 孵育 1 h,然后与辣根过氧化物酶偶联的山羊抗人 IgG(1:5 000)孵育。最后将平板与 DAB 在室温下孵育 20 min,加入 2 mol/L 硫酸终止反应。使用微孔板读取器在 450 nm 的波长下测量吸光度(A)值。所有血清样品均进行≥2 次评估。阳性反应被定义为 A 值超过健康供体血清的平均 A 值+2 个标准偏差。

1.2.4 Western blot 试验 采用 Western blot 试验对 ELISA 中 CT45 呈阳性反应的 EOC 血清样品进行检测,以证实血清中存在免疫原性。采用 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶检测电泳重组 CT45 蛋白,并将其转移到硝化纤维素膜上,然后将其切成条带,并与以 1:100 稀释的选定血清一起孵育,随后与以 1:5 000 稀释的小鼠抗人 IgG 结合的辣根过氧化物酶一起孵育。

1.2.5 临床治疗及随访 所有患者均接受肿瘤细胞减灭术,术后接受以铂类为基础的化疗治疗。收集患者病历资料,包括年龄、体质量指数、国际妇产科联盟(FIGO)分期、组织学分级、病理亚型、血清糖类抗原 125(CA125)、淋巴结转移情况、肿瘤增殖抗原(Ki-67)、化疗方案、化疗周期、化疗反应。随访:术后 1 年内每 3 个月随访 1 次,之后每 6 个月随访 1 次,随访截止时间为 2023 年 12 月 1 日。终点事件为患者死亡、失访或随访时间截止,记录确诊后治疗开始时间至终点事件发生的时间间隔,即总生存期。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清抗 CT45 自身抗体对 EOC 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

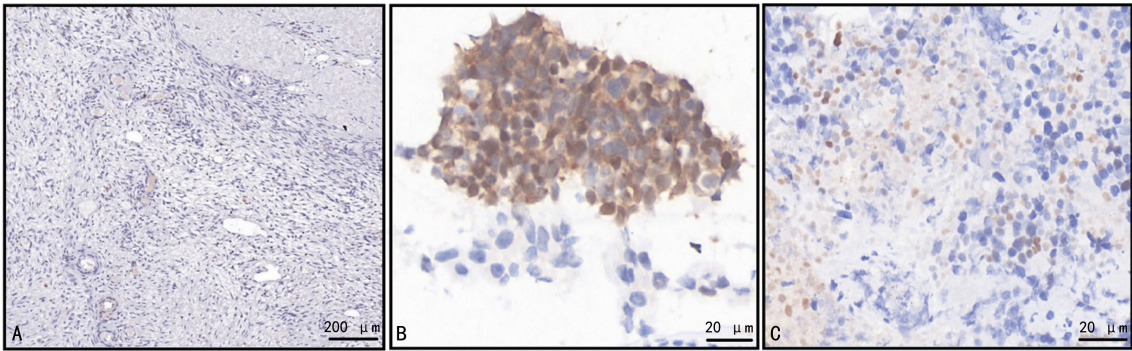
2 结 果

2.1 EOC 组和对照组 CT45A1 mRNA 和 CT45 蛋

白 RT-qPCR 检测结果显示,EOC 组 CT45A1 mRNA 表达水平[1.80(1.10,3.65)]明显高于对照组[0.99(0.68,1.32)],差异有统计学意义($Z=11.883, P<0.001$)。免疫组织化学法检测结果显示,CT45 蛋白主要表达于 EOC 肿瘤细胞的细胞质中,而正常卵巢组织中未检测到 CT45 蛋白表达。相反,EOC 组肿瘤细胞表现出明显的 CT45 蛋白表达阳性,其中 46.28%(56/121)的 EOC 组织表现出 CT45 蛋白高表达(+++/++++)。CT45 蛋白高表达患者 CT45A1 mRNA 表达水平[3.56(2.04,5.38)]高于低表达患者[1.22(0.87,1.54)],差异有统计学意义($Z=6.586, P<0.001$)。见图 1。

2.2 EOC 组织中 CT45 蛋白高表达组和低表达组临床特征比较 根据免疫染色结果将 121 例 EOC 患者分为 CT45 蛋白高表达(+++/++++)组(56 例)和 CT45 蛋白低表达(-/+)组(65 例)。结果显示,CT45 蛋白表达水平与 FIGO 分期和化疗反应密切相关:Ⅲ~Ⅳ期患者占比高于Ⅰ~Ⅱ期患者,差异有统计学意义($P=0.039$);化疗反应敏感患者占比高于耐药患者,差异有统计学意义($P=0.023$)。CT45 蛋白表达与其他临床病理参数之间无关($P>0.05$)。见表 1。

2.3 血清 CT45 免疫原性检测 EOC 组患者血清抗 CT45 自身抗体水平[0.49(0.11,0.78)]明显高于对照组[0.19(0.03,0.50)],差异有统计学意义($Z=8.971, P<0.001$)。当最佳截断值设置为所有受检者的中位数(0.37)时,39.67%(48/121)的 EOC 患者血清样本中可检测到抗 CT45 自身抗体,但在对照组血清标本中未检测到。在 48 份抗 CT45 自身抗体阳性血清中,有 81.25%(39/48)的 EOC 组织 CT45 蛋白呈高表达。鉴于抗 CT45 自身抗体以一定比例存在于 EOC 患者血清中,采用 ROC 曲线进一步评估血清抗 CT45 自身抗体水平是否可以作为 EOC 的潜在诊断标志物,结果显示,曲线下面积为 0.705(95%CI: 0.631~0.779, $P<0.001$),灵敏度和特异度分别为 72.51%和 68.95%。



注:A 为正常卵巢组织阴性(-,×100);B 为 EOC 组织高表达(+++/++++,×200);C 为 EOC 组织低表达(-/+,×200)。

图 1 EOC 组织和正常卵巢组织中 CT45 蛋白表达模式

表 1 EOC 组织中 CT45 蛋白高表达组和低表达组临床特征比较[n(%)]

组别	n	年龄(岁)		体质量指数(kg/m ²)		组织学分级		病理亚型			
		<65	≥65	≤24.9	>24.9	G1+G2 级	G3 级	浆液性	黏液性	子宫内膜样	透明细胞癌
高表达组	56	23(41.07)	33(58.93)	26(46.43)	30(53.57)	34(60.71)	22(39.29)	47(83.93)	2(3.57)	5(8.93)	2(3.57)
低表达组	65	36(55.38)	29(44.62)	36(55.38)	29(44.62)	43(66.15)	22(33.85)	52(80.00)	2(3.08)	7(10.77)	4(6.15)
χ ²		2.467		0.966		0.385		0.586			
P		0.116		0.326		0.535		0.900			

组别	n	血清 CA125 (U/mL)		Ki-67(%)		化疗方案			
		<35	≥35	<10	≥10	无	PAC/PC	PVB	VAC
高表达组	56	24(42.86)	32(57.14)	27(48.21)	29(51.79)	5(8.93)	5(8.93)	18(32.14)	28(50.0)
低表达组	65	18(27.69)	47(72.31)	38(58.46)	27(41.54)	7(10.77)	3(4.62)	19(29.23)	36(55.38)
χ ²		3.053		1.271		1.132			
P		0.081		0.260		0.769			

组别	n	FIGO 分期		淋巴结转移		化疗周期(个)		化疗反应	
		I ~ II 期	III ~ IV 期	无	有	≤6	>6	敏感	耐药
高表达组	56	9(16.07)	47(83.93)	8(14.29)	48(85.71)	24(48.98)	25(51.02)	30(61.22)	19(38.78)
低表达组	65	21(32.31)	44(67.69)	11(16.92)	54(83.08)	34(58.62)	24(41.38)	47(81.03)	11(18.97)
χ ²		4.253		0.158		0.995		5.166	
P		0.039		0.691		0.319		0.023	

注:其中化疗周期和化疗反应 2 个病理特征的病例总数为高表达组 49 例,低表达组 58 例,均有 7 例患者失访;PAC 方案为顺铂+阿霉素+环磷酰胺;PC 方案为顺铂+环磷酰胺;PVB 方案为顺铂+长春新碱+博来霉素;VAC 方案为长春新碱+放线菌素+环磷酰胺。

2.4 Western blot 试验验证 ELISA 结果 为进一步验证 ELISA 的检测结果,将 48 份 ELISA 检测阳性的 EOC 组血清标本和随机选择的 15 份对照组血清标本进行 Western blot 试验,结果显示,有 81.25% (39/48) 的 EOC 组织 CT45 蛋白呈高表达。EOC 组 ELISA 阳性的血清标本对重组 CT45 蛋白表现出强烈反应,而对照组血清标本对重组 CT45 蛋白表现为阴性反应(图 2)。Western blot 试验与 ELISA 结果一致。

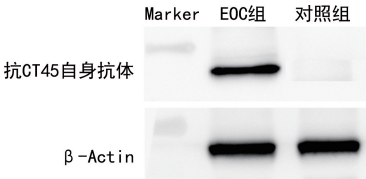
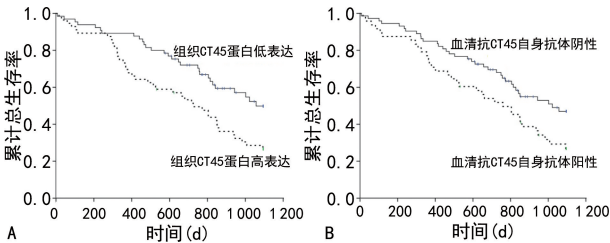


图 2 EOC 组和对照组血清中抗 CT45 自身抗体的 Western blot 试验代表条带

2.5 组织 CT45 蛋白及血清抗 CT45 自身抗体免疫原性与生存的关系 121 例 EOC 患者平均随访时间为 26.8 个月(1.0~51.0 个月)。组织 CT45 蛋白高表达患者 3 年累计总生存率明显低于 CT45 蛋白低表达患者,差异有统计学意义($P=0.006$,图 3A)。组织 CT45 蛋白高表达和低表达患者中位生存时间分别为 24.2 个月和 35.2 个月。血清抗 CT45 自身抗体阳性患者累计总生存率明显低于抗 CT45 自身抗体阴性患者,差异有统计学意义($P=0.029$,图 3B)。血清抗 CT45 自身抗体阳性和阴性患者中位生存时间分别为

25.3 个月和 34.1 个月。



注:A 为根据 EOC 组织 CT45 蛋白表达的 3 年累计总生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线;B 为根据 EOC 患者血清抗 CT45 自身抗体免疫原性检测结果的 3 年累计总生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 3 组织 CT45 蛋白表达及血清抗 CT45 自身抗体免疫原性与生存的关系

3 讨 论

尽管在化疗后进行了细胞减灭术治疗,EOC 患者的临床结果仍然很差^[8]。近年来,CTA 由于其有限的表达模式和免疫原性而引起越来越多的关注。CTA 的抗原性可作为抗癌疫苗设计的靶点^[9]。因此,CTA 的鉴定和表征在 EOC 的免疫治疗和预后监测中有重要价值。鉴于 EOC 是 CTA 高表达的癌症之一,即使一线和二线治疗失败,许多患者也会受益于基于 CTA 的免疫疗法^[10-11]。本研究重点研究了 CTA 之一的 CT45,以评估其在 EOC 患者中的表达谱和血清学状态,对于 EOC 有重要临床意义。肿瘤睾丸基因也被称为癌症种系基因,经常编码能够在癌症患者中引发自发免疫反应的抗原,再加上它们在正常体细胞组织中的高度限制性表达,使其成

为理想的免疫治疗靶点^[7,12]。既往,采用大规模平行标记测序和 RT-qPCR 进行筛选和评估,获得了 6 个具有高度相似性(>98% cDNA 一致性)的基因,包括串联聚集在 xq26.3 的 125 kb 区域的 CT45 家族(CT45A1、CT45A2、CT45A3、CT45A4、CT45A5 和 CT45A6)^[13]。关于 CT45A1 的报道很多,例如,当将癌症用作研究模型时,发现 CT45A1 的高表达与肿瘤的侵袭和转移呈正相关^[14];YANG 等^[15]报道表明,MAGE-D4B、CAGE 和 CT45A1 通过上调转移基因来促进上皮-间质转化(EMT)和转移,由此表明,CT45 作为潜在的癌症靶点具有很高的研究价值。CHEN 等^[5]对多种癌症组织微阵列上 CT45 蛋白表达进行评估表明,CT45 在 OC 组织中表达最频繁,其次是肺癌,在乳腺癌中表达最低(<5%)。尽管本研究使用的 RT-qPCR 的检测结果无法与先前使用传统 RT-PCR 的研究结果进行比较,但得出的结论基本一致。本研究结果显示,EOC 组 CT45A1 mRNA 表达水平明显高于对照组,且 CT45 高表达率为 46.29%,并且在所有主要组织学类型的 OC 中都观察到了这一结果,由此表明 CT45 至少是 EOC 的潜在标志物。

既往研究证实,CT45 与自我更新能力和抗癌耐药性有关,CT45A1 过表达激活了多种致癌和转移基因的转录,促进 EMT,增加了乳腺癌细胞的侵袭能力^[16]。相互作用蛋白质组学研究也证实 CT45 在 DNA 损伤信号传导中的作用,CT45 的表达通过影响 DNA 损伤修复途径来调节 OC 的化疗敏感性,这也可能导致对免疫靶向治疗的反应改善^[16]。总之,以上结果表明 CT45 支持肿瘤干细胞的特性。本研究还能看到 CT45 蛋白高表达与化疗耐药性及Ⅲ~Ⅳ分期有关,关于这一点可从已知的 CT45 作用机制中分析。COSCIA 等^[16]在体外研究中发现,CT45 可调节蛋白磷酸酶 4 复合物活性,其高表达导致 DNA 损伤和铂敏感性增加。通过免疫肽组学鉴定,CT45 衍生的人类白细胞抗原(HLA)Ⅰ类肽可激活衍生的细胞毒性 T 淋巴细胞,并促进肿瘤细胞杀伤。这些研究也解释了 CT45 作为 EOC 一个候选预后因素的可能性。

癌症具有免疫原性,在几种癌症中发现了对 CTA 的体液反应^[17]。因此,迫切需要对这些抗原进行血清学调查,因为它们可能对诊断或监测肿瘤进展和对治疗(包括化疗和免疫治疗)的反应具有临床价值。本研究结果显示,39.67%的 EOC 患者血清标本有抗 CT45 自身抗体,但在健康供体的血清标本中未检测到该抗体。此外,并非所有 CT45 高表达患者都出现血清抗体阳性反应,对这一结果的合理解释是:(1)CT45 表达阴性或低的患者中血清抗体的存在可能导致 EOC 的固有异质性,从而导致 EOC 在不同采样区域分布不均匀^[18];(2)患者产生针对抗原的免疫反应的能力是不同的,或者 CT45 在某些 EOC 患者

中具有非常强的免疫原性,即使是低水平的 CT45 也可以长期提高和维持体液反应^[19]。COSCIA 等^[16]通过免疫肽组学鉴定,CT45 衍生的 HLA Ⅰ类肽可激活 OC 患者衍生的细胞毒性 T 细胞并促进肿瘤细胞杀伤。这些发现表明,CT45 有能力激发癌症患者的体液免疫反应。血清 CT45 表达水平可能预示体液免疫反应,并影响 EOC 患者的预后。

综上所述,本研究结果表明,CT45 在 EOC 中的表达水平明显上调,其表达与 EOC 的 FIGO 分期和化疗耐药性密切相关。CT45 高表达患者往往比低表达患者预后更差,CT45 也显示出固有的免疫原性。因此,CT45 可能是 EOC 患者基于肿瘤特异性抗原的免疫治疗的潜在靶点。深入研究和解释 CT45 的生物学功能及其机制之间的相互作用,将为以 CT45 为靶点的 OC 免疫治疗奠定坚实基础。

参考文献

- [1] NAG S, AGGARWAL S, RAUTHAN A, et al. Maintenance therapy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer-a review[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 88-105.
- [2] 董永立, 任圣男, 陈芳芳. 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[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(7): 755-760.
- [3] YANG P, MENG M, ZHOU Q. Oncogenic cancer/testis antigens are a hallmark of cancer and a sensible target for cancer immunotherapy[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(1): 188558.
- [4] PAZ-Y-MIÑO C, GUEVARA-AGUIRRE J, PAZ-Y-MIÑO A, et al. Ring chromosome 15-cytogenetics and mapping arrays: a case report and review of the literature[J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1): 340-348.
- [5] CHEN Y T, HSU M, LEE P, et al. Cancer/testis antigen CT45: analysis of mRNA and protein expression in human cancer[J]. Int J Cancer, 2009, 124(12): 2893-2898.
- [6] SUZUKI I, YOSHIDA S, TABU K, et al. YBX2 and cancer testis antigen 45 contribute to stemness, chemoresistance and a high degree of malignancy in human endometrial cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 4220-4233.
- [7] YANG P, QIAO Y, MENG M, et al. Cancer/testis antigens as biomarker and target for the diagnosis, prognosis, and therapy of lung cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 864159.
- [8] 冯艳玲, 刘继红. 上皮性卵巢癌的新辅助化疗[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(2): 95-98.
- [9] 崔兆磊, 陈燕. 癌/睾丸相关抗原作为肿瘤免疫治疗靶点的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(3): 250-256.
- [10] XU Z, TANG H, ZHANG T, et al. TEX19 promotes ovarian carcinoma progression and is a potential target for epitope vaccine immunotherapy[J]. Life Sci, 2020, 241: 117171.

[6] YI M, NIU M K, XU L P, et al. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 10.

[7] HU T, WAN X, WU H, et al. Predictive values of PDL1 expression for survival outcomes in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ginekol Pol, 2022, 93(10): 767-774.

[8] 彭巧华, 吕卫国. 2022 年第 1 版《NCCN 子宫颈癌临床实践指南》解读[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(3): 205-214.

[9] LITWIN T R, IRVIN S R, CHORNOCK R L, et al. Infiltrating T-cell markers in cervical carcinogenesis: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2021, 124(4): 831-841.

[10] NI H H, ZHANG H L, LI L, et al. T cell-intrinsic sting signaling promotes regulatory T cell induction and immunosuppression by upregulating FOXP3 transcription in cervical cancer[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(9): e005151.

[11] TAVARES M C, SAMPAIO C D, LIMA G E, et al. A high CD8 to FOXP3 ratio in the tumor stroma and expression of PTEN in tumor cells are associated with improved survival in non-metastatic triple-negative breast carcinoma[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 901.

[12] SONG C L, PAN W J, BROWN B, et al. Immune repertoire analysis of normal Chinese donors at different ages[J]. Cell Prolif, 2022, 55(11): e13311.

[13] DIMITROVA P, VASILEVA-SLAVEVA M, SHIVAROV V, et al. Infiltration by intratumor and stromal CD8 and CD68 in cervical cancer[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(4): 728.

[14] GULTEKIN M, BEDUK ESEN C S, ATES OZDEMIR D A, et al. Stromal or intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes; which one has more prognostic significance in cervical cancer? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2023, 307(3): 969-980.

[15] DIKIY S, LI J, BAI L, et al. A distal Foxp3 enhancer enables interleukin-2 dependent thymic Treg cell lineage commitment for robust immune tolerance[J]. Immunity, 2021, 54(5): 931-946.

[16] DOROSHOW D B, BHALLA S, BEASLEY M B, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6): 345-362.

[17] RIBAS A, HU-LIESKOVAN S. What does PD-L1 positive or negative mean? [J]. J Exp Med, 2016, 213(13): 2835-2840.

[18] JIANG S, LI X, HUANG L, et al. Prognostic value of PD-1, PD-L1 and PD-L2 deserves attention in head and neck cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 988416.

[19] MARTINS P R, MACHADO C M T, COXIR S A, et al. Cervical cancer patients that respond to chemoradiation therapy display an intense tumor infiltrating immune profile before treatment[J]. Exp Mol Pathol, 2019, 111: 104314.

[20] FENG D F, CHEN Z Y, HE X H, et al. Loss of tumor intrinsic PD-L1 confers resistance to drug-induced apoptosis in human colon cancer[J]. Neoplasma, 2021, 68(1): 144-153.

[21] DENG J, JIANG W, LIU L, et al. Research progress on the intrinsic non-immune function of PD-L1 in tumors (review)[J]. Oncol Lett, 2023, 25(1): 10.

[22] PIAO W J, LI L S, SAXENA V, et al. PD-L1 signaling selectively regulates T cell lymphatic transendothelial migration[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2176.

(收稿日期: 2023-09-18 修回日期: 2024-03-05)

(上接第 2185 页)

[11] QAZI S, RAZA K. Phytochemicals from Ayurvedic plants as potential medicaments for ovarian cancer: an in silico analysis[J]. J Mol Mode, 2021, 27(4): 114-127.

[12] WHITEHURST A W. Cause and consequence of cancer/testis antigen activation in cancer[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2014, 54: 251-272.

[13] KRANZ L M, DIKEN M, HAAS H, et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy[J]. Nature, 2016, 534(7607): 396-401.

[14] XIE K, FU C, WANG S, et al. Cancer-testis antigens in ovarian cancer: implication for biomarkers and therapeutic targets[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 1-13.

[15] YANG P, HUO Z, LIAO H, et al. Cancer/testis antigens trigger epithelial-mesenchymal transition and genesis of cancer stem-like cells[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(10): 1292-1300.

[16] COSCIA F, LENGYEL E, DURAISWAMY J, et al. Multi-level proteomics identifies CT45 as a chemosensitivity mediator and immunotherapy target in ovarian cancer[J]. Cell, 2018, 175(1): 159-170.

[17] SHUVALOV O, KIZENKO A, PETUKHOV A, et al. Emerging roles of cancer-testis antigens, semenogelin 1 and 2, in neoplastic cells[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 97-106.

[18] SOWAMBER R, NELSON O, DODDS L, et al. Integrative transcriptome analyses of the human fallopian tube: fimbria and ampulla-site of origin of serous carcinoma of the ovary[J]. Cancers, 2020, 12(5): 1090-1105.

[19] SCHOSSIG P, COSKUN E, ARSENIC R, et al. Target selection for T-cell therapy in epithelial ovarian cancer: systematic prioritization of self-antigens[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2292-2313.

(收稿日期: 2023-10-14 修回日期: 2024-04-10)