

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.014

· 综述 ·

MAGE-A3在食管癌发生发展中作用的研究进展

Research progress on the role of MAGE-A3 in the occurrence and development of esophageal cancer

王岚 综述;左静 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科,河北 石家庄 050011)

[摘要] 食管癌(EC)是临床常见的恶性肿瘤之一,近年来免疫治疗的应用使EC患者的预后得到了改善,但患者对免疫治疗的应答有着明显的异质性,且欠缺有效的疗效预测生物标志物,无法精准筛选获益人群,存在原发性耐药,因此需要寻找新型免疫治疗靶点使更多患者获益。黑色素瘤相关抗原A3(MAGE-A3)是一种癌-睾丸抗原,在正常组织中几乎不表达,而在多种恶性肿瘤组织中呈现高表达,参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等多种生物学过程。MAGE-A3基因具有限制性表达和良好的免疫原性,是良好的EC免疫治疗靶点,对EC的诊断、治疗和预后判断等具有良好的应用价值。由于MAGE-A3基因在EC组织中高表达,并与不良预后相关。目前针对MAGE-A3基因靶点的肿瘤疫苗和过继性细胞免疫治疗等疗法均展现出良好的应用前景。

[关键词] MAGE-A3;食管癌;免疫治疗;预后标志物

[中图分类号] R735.1; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)11-1027-05

食管癌(esophageal carcinoma, EC)是一种起源于食管上皮细胞的消化道恶性肿瘤,目前在全世界发病率排名第8位,病死率居第6位,严重威胁人类健康^[1]。EC也是我国最常见的恶性肿瘤之一,具有明显的地域特征。中国的发病率和病死率占世界总发病率和病死率的50%以上^[2]。EC的主要组织学类型为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌,中国以ESCC最为常见^[3]。由于EC的高侵袭性,多数患者被确诊时已为晚期。手术、化疗和放疗等传统疗法一直被广泛应用于EC治疗,但严重的不良反应和较低的5年生存率(约为20%)均提示这些疗法的预后较差^[4]。随着多种免疫检查点抑制剂写入临床指南,免疫治疗已成为EC治疗中新的研究热点和突破点,虽然具有良好的抗肿瘤疗效,但总体有效率偏低,不能满足临床治疗需求。因此,寻找新的有效的免疫治疗靶点显得尤为重要,其中以黑色素瘤相关抗原A3(melanoma-associated antigen-A3, MAGE-A3)基因作为治疗靶点的免疫治疗取得了较大进展,尤其是在肿瘤疫苗和过继性细胞免疫治疗两大领域。这主要基于MAGE-A3基因的组织限制性表达和良好的免疫原性^[5]。同时,有研究^[6-8]表明,47%~87%的EC患者表达MAGE-A3基因,且与患者的不良预后相关。现将近年来MAGE-A3基因在EC研究中的相关进展进行综述。

1 MAGE-A3基因的特点及其与EC的相关性

MAGE-A3基因位于X染色体的q28区,由314个氨基酸组成。MAGE-A3属于黑色素瘤相关抗原

(melanoma-associated antigen, MAGE)家族,与其他家族成员一样,它具有保守的MAGE同源结构域^[9]。MAGE家族成员具有显著的蛋白质序列的同源性,这表明它们存在功能相似性。1991年,MAGE家族的首位成员MAGE-1(后称为MAGE-A1)基因由VAN DER BRUGGEN等^[10]通过特异性T细胞表位克隆的方法,从人类黑色素瘤细胞中被分离和鉴定。MAGE-A3基因于1994年被发现,其为MAGE-A1基因的同源物,具有73%的同源性。此外,MAGE-A3与MAGE-A6也是高度同源的基因,经常被共同研究报道。

尽管MAGE家族基因的编码序列之间具有高度同源性,但它们的启动子序列同源性较低,并由差异甲基化的CpG位点组成。MAGE-A3基因的表达通过DNA甲基化和乙酰化受到表观遗传调控,而其中DNA甲基化是调控MAGE-A3基因表达最具特征的一种表观遗传修饰^[11]。MAGE-A3基因启动子中存在CpG岛,表明DNA甲基化调节在MAGE-A3基因的激活和表达过程中发挥了重要作用。在正常体细胞中,MAGE-A3基因的启动子高度甲基化,抑制其表达。而在肿瘤细胞中,启动子容易发生去甲基化,从而导致MAGE-A3基因的高表达,且与患者的不良预后相关。XIE等^[12]对223例组织样本(161例胃癌样本和62例癌旁组织样本)进行了分析显示,MAGE-A3基因启动子甲基化与胃癌组织中的表达呈显著负

[基金项目] 河北省政府省级优秀人才资助项目[No.冀财预复(2022)180号]

[作者简介] 王岚(1999—),女,硕士生,主要从事消化系统肿瘤的临床研究。E-mail:1054933864@qq.com

[通信作者] 左静, E-mail:wdh970916@163.com

相关, 较低的MAGE-A3基因甲基化水平与患者较低的生存率相关。同时, 对低表达或不表达MAGE-A3基因的胃癌细胞使用去甲基化剂处理后, 可促进MAGE-A3基因的表达。SHI等^[13]在ESCC细胞中也有相同的发现, 在使用去甲基化剂地西他滨处理ESCC细胞和组织后, MAGE-A3基因的表达显著增加, 这可能会提高基于T细胞疗法的临床疗效。目前, 也有大量的研究和临床试验表明, 表观遗传学药物联合免疫药物治疗具有良好的应用前景。

MAGE-A3是一种癌-睾丸抗原, 具有组织表达限制性, 在黑色素瘤^[14]、肝癌^[15]、肺癌^[16]、胃癌^[17]、乳腺癌^[18]和EC^[19]等多种恶性肿瘤中广泛表达, 但在正常细胞(除了睾丸和胎盘)中不表达。此外, 由于MAGE-A3蛋白主要是通过激活主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)类分子引起特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)的识别, 从而发挥抗肿瘤作用; 而生殖细胞缺乏MHC类分子的表达, 因此靶向MAGE-A3基因的免疫治疗可以避免针对这些组织的自身免疫反应^[20]。MAGE-A3基因的限制性表达和良好免疫原性使它为肿瘤早期诊断和免疫治疗领域的进一步研究和临床开发提供了指引。

2 MAGE-A3基因在肿瘤发生发展中的作用

MAGE-A3基因的表达与肿瘤的发生、发展密切相关, 通过多种机制, 例如, 调节肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)特性、刺激上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)等, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移, 进而导致患者的不良预后。

2.1 MAGE-A3基因调节肿瘤细胞干性

CSC在肿瘤进展和肿瘤异质性中发挥了重要作用^[21], 影响术后复发、肿瘤转移和耐药性等。有研究^[22]指出, 已在不同肿瘤类型的CSC样侧群细胞中检测到包括MAGE-A3抗原在内的多种癌-睾丸抗原高表达。例如, 在膀胱癌的CSC样侧群细胞中检测到MAGE-A3抗原和CD133高表达^[23], 表明MAGE-A3抗原是一种新型CSC抗原, 具有作为CSC的免疫治疗靶点的潜力。此外, YU等^[24]通过一系列的生物信息学分析筛选出胃癌中与肿瘤干性指数最具相关性的MAGE-A3基因作为研究对象, 细胞实验结果表明, 敲低MAGE-A3基因可降低细胞合成DNA以及增殖的能力, 提示MAGE-A3基因是一种肿瘤干性调节因子, 并与肿瘤细胞的增殖密切相关。

2.2 MAGE-A3基因对EMT的影响

EMT是极化的上皮细胞获得间充质特性的过程, 是肿瘤迁移和侵袭增加的重要机制^[25]。EMT的

特点是间充质标志物(如N-钙黏蛋白和波形蛋白)的表达显著增强, 而上皮标志物(包括E-钙黏蛋白)的水平显著降低。有研究^[6,26]表明, MAGE-A3基因通过刺激EMT进而促进肿瘤转移。CHEN等^[6]在ESCC中发现, MAGE-A3基因表达与发生淋巴结转移风险显著相关; 体外实验表明, 敲低MAGE-A3基因的表达可导致集落形成和迁移能力下降, 且细胞中上皮标志物的表达上调, 间充质标志物的表达均下调, 提示MAGE-A3基因可通过诱导EMT转化在肿瘤转移中发挥作用。在宫颈癌中也发现, MAGE-A3基因在宫颈癌细胞中可能通过调节EMT和Wnt信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖和转移^[26]。

2.3 MAGE-A3基因抑制肿瘤细胞的凋亡和自噬

有研究^[27]表明, MAGE-A3基因可通过抑制凋亡和减少自噬促进肿瘤发生。在细胞实验中, 通过基因沉默抑制MAGE-A3基因在肝癌细胞系中的表达可降低肝癌细胞的增殖能力。MAGE-A3基因的表达被抑制后, 可通过抑制Survivin(一种凋亡抑制蛋白)而诱导细胞凋亡, 进一步表明了MAGE-A3基因在肿瘤进展中的作用。一项胰腺癌的研究^[28]表明, MAGE-A3基因在生长因子耗尽和存在代谢应激的情况下, 通过减少自噬和激活涉及C-C基序趋化因子配体2 [chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2] 和Survivin蛋白相关的信号通路等方式促进肿瘤生存。

3 MAGE-A3基因在EC组织中的表达与临床意义

已有多项研究^[6-8]证实, MAGE-A3基因在EC组织中呈现高表达, 其表达率为47%~87%。同时还发现, MAGE-A3蛋白的表达与患者淋巴结转移、肿瘤分期和生存率密切相关, 是潜在的预后标志物^[29]。

INOUE等^[30]检测了42例EC患者肿瘤组织和12种EC细胞系中MAGE基因在mRNA水平上的表达, 发现其中24例样本(57%)表达了MAGE-A3基因33例(79%)表达至少一种MAGE基因, 而在正常食管组织中未检测到MAGE基因的表达; 在12种EC细胞中有4种表达MAGE-A3基因(33%)。另一项类似研究^[6]对193例ESCC组织中MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-C2和NY-ESO-1 mRNA的表达进行分析, 其中MAGE-A3 mRNA表达率最高(87%), MAGE-A4、MAGE-C2和NY-ESO-1 mRNA的表达率分别为60%、65%和20%。综上所述, MAGE-A3基因在EC组织中(特别是在ESCC组织)中呈现高表达, 表明它具有成为免疫治疗靶点的潜力。

MAGE-A3蛋白在EC中的表达可通过免疫组织化学方法进行检测。有研究^[19]分析了55例ESCC组织样本及其淋巴结转移样本中MAGE-A3/4和

NY-ESO-1 蛋白的表达,根据对阳性染色细胞的百分比和染色强度进行分级和评分,两者评分的乘积对应为每个样本的染色指数。其中 50 例 MAGE-A3/4 蛋白呈阳性表达(90.9%);MAGE-A3/4 蛋白在所有淋巴结转移样本中均有表达,并且在大多数情况下呈现高表达,但该试验尚未发现淋巴结转移与 MAGE-A3/4 蛋白的表达存在相关性。然而,另一项对 118 例 ESCC 患者的大样本临床研究^[6]发现,MAGE-A3 蛋白的阳性表达率为 71%(84/118),通过进一步分析与临床病理特征之间的关系显示,与 MAGE-A3 蛋白低表达的患者相比,MAGE-A3 蛋白高表达的患者总体生存率更低,MAGE-A3 蛋白的高表达与更高的肿瘤分期、淋巴结转移等不良病理特征显著相关,多因素分析确定 MAGE-A3 蛋白是 ESCC 预后不良的一个独立标志物。

4 MAGE-A3 基因作为 EC 免疫治疗中的新靶点

免疫治疗的兴起打破了 EC 治疗中的僵局,现已成为继手术、放疗、化疗后的又一治疗手段。免疫治疗的目标是通过重新激活抗肿瘤免疫细胞,克服肿瘤细胞免疫逃逸^[31]。该过程可以通过增强对肿瘤抗原的现有免疫反应实现,而 MAGE-A3 基因的组织限制性表达和良好的免疫原性使之成为多种肿瘤疫苗和过继性 T 细胞治疗的靶点^[32-33]。

4.1 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗主要是利用肿瘤细胞相关抗原激发自身的特异性免疫反应^[34]。早在 1999 年,KANAOKA 等^[35]在 EC 模型中使用 MAGE-A3 肽对树突状细胞(dendritic cell, DC)进行脉冲处理后,可诱导特异性 CTL 的识别,并特异性杀伤表达 MAGE-A3 抗原的肿瘤细胞。钙网蛋白(calreticulin, CALR)可诱导 DC 的成熟。LIU 等^[36]使用过表达 MAGE-A3 抗原和 CALR 的腺病毒感染 DC,经过感染的 DC 可刺激 CD8⁺ CTL 进而分泌更高水平的 IFN- γ ,从而对表达 MAGE-A3 抗原的 ESCC 细胞产生细胞毒性作用。TANAKA 等^[37]研究也证实了 MAGE-A3 抗原是肿瘤疫苗中的理想靶点。由此可以推断,呈递 MAGE-A3 肽段的 DC 可应用于治疗 MAGE-A3 抗原阳性的 EC 患者,并推动了相关的临床研究。有文献^[38]报道了在 2 例食管恶性黑色素瘤患者中使用 MAGE-A1 和 MAGE-A3 肽段的主动特异性免疫治疗的效果:2 名患者前期均接受了手术治疗和术后辅助化疗,并在不同阶段接受 MAGE-A1 和 MAGE-A3 肽段主动特异性免疫疗法,其中 1 例患者在术后虽已出现腹部淋巴结转移,但使用免疫治疗后病情稳定了 5 个月,最后生存了 12 个月。另 1 例患者在使用免疫治疗后的 16 个月内未

发现肿瘤复发,术后 48 个月时患者依然存活。在这 2 名患者中,外周淋巴细胞在体外产生 IFN- γ 的能力显著增强。

4.2 过继性 T 细胞治疗

过继性 T 细胞疗法主要是通过基因改造技术,使 T 细胞具有抗原特异性,并提高其杀伤肿瘤的能力的一种个体化免疫疗法。嵌合抗原受体基因修饰 T 淋巴细胞(chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte, CAR-T)疗法和 T 细胞受体工程化 T 细胞(T-cell receptor engineering T cell, TCR-T)疗法是近年来主要的两大过继性 T 细胞治疗手段^[39]。CAR-T 治疗主要用于血液系统肿瘤,并取得了显著的临床疗效;在实体瘤中的治疗效果差强人意。TCR-T 能够识别由 MHC 分子呈递的细胞内和/或细胞表面抗原,相较于 CAR-T 具有更广泛的靶标,因此 TCR-T 疗法在实体瘤治疗方面更具潜力^[40]。在一项对转移性实体瘤患者使用靶向 MAGE-A3 基因的 TCR-T 疗法的研究^[41]中,共纳入了 17 例患者,其中包含 7 例黑色素瘤患者、3 例宫颈癌患者和 2 例乳腺癌患者,以及 EC、肛管癌、尿路上皮癌、滑膜肉瘤以及骨肉瘤患者各 1 例。在这 17 例患者中观察到了 1 例完全缓解、3 例部分缓解,1 例宫颈癌患者在细胞剂量递增阶段观察到了持续时间>29 个月的完全缓解。有 9 名患者接受了最高剂量水平($0.78 \sim 1.23 \times 10^{11}$ 个细胞)的治疗,其中 3 例出现了部分缓解、1 例尿路上皮癌患者的疗效维持时间>19 个月,1 例 EC 患者和 1 例骨肉瘤患者疗效维持时间为 4 个月。以上临床试验结果为靶向 MAGE-A3 基因的过继性 T 细胞疗法的良好临床疗效提供了证据。最近,有研究^[42]通过生物信息学方法分析、筛选并构建了包括 MAGE-A3 基因在内的 7 种 MAGE-A 基因的 TCR,导入 CD8⁺ T 细胞后,通过 6 h ⁵¹Cr 释放实验检测 MAGE-A 基因对多种肿瘤细胞系的细胞毒效应,结果表明,所有 TCR-T 细胞都表现出针对表达相关 MAGE-A 基因的肿瘤细胞系的细胞毒效应,而靶基因阴性细胞没有被杀死,研究结果扩大了过继性 T 细胞疗法的受益人群,为日后开展相关临床试验提供了依据。

但是,目前不论是肿瘤疫苗还是过继性 T 细胞疗法在 EC 中的研究报道均较少,仍处于探索阶段。后期需要进一步开展相关研究,提供更多临床数据,并不断推进以 MAGE-A3 基因为靶点的免疫治疗的临床转化。

5 结 语

MAGE-A3 抗原可以诱导 CTL 的识别并产生特异性杀伤肿瘤细胞的作用,MAGE-A3 基因的限制性

表达和良好的免疫原性使其成为肿瘤免疫治疗中的理想靶点。在EC中,MAGE-A3基因的表达较高,且与患者不良预后相关,可作为EC患者预后相关标志物。在多项临床研究中,针对MAGE-A3基因靶点的肿瘤疫苗和过继性T细胞疗法在EC中已显示出具有良好的临床疗效,为EC免疫治疗提供了新的策略。

但是,仍有一些领域亟待继续深入探究。首先,研究证实了MAGE-A3基因与肿瘤耐药性的关系,EC中MAGE-A3基因的表达降低了多西他赛的敏感性,但缺乏相关耐药性研究。其次,最近一些研究聚焦在MAGE-A3基因对肿瘤微环境和相关信号通路的调节上,同时生物信息学分析结果显示,MAGE-A3基因在EC中主要富集于T细胞受体信号通路,提示其在免疫调节中发挥作用,但目前尚未在EC中开展更多的相关研究。此外,多项研究证明了MAGE-A家族其他成员在EC中均有不同程度的表达,而关于MAGE-A蛋白之间是否会产生相互作用尚无报道,后续需进一步阐释这些蛋白之间的相互作用、功能及潜在机制。随着在EC中针对MAGE-A3基因研究的不断深入,有望对临床转化和免疫治疗提供更多的理论基础。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] QIU H, CAO S, XU R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(10): 1037-1048. DOI: 10.1002/cac2.12197.
- [3] LI J, XU J, ZHENG Y, *et al.* Esophageal cancer: epidemiology, risk factors and screening[J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(5): 535-547. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.05.01.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [5] SCHAFER P, PARASCHIAKOS T, WINDHORST S. Oncogenic activity and cellular functionality of melanoma associated antigen A3 [J/OL]. Biochem Pharmacol, 2021, 192: 114700[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303709/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114700.
- [6] CHEN X, WANG L, YUE D, *et al.* Correlation between the high expression levels of cancer-germline genes with clinical characteristics in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Histol Histopathol, 2017, 32(8): 793-803. DOI: 10.14670/HH-11-847.
- [7] QUILLIEN V, RAOUL J L, Heresbach D, *et al.* Expression of MAGE genes in esophageal squamous-cell carcinoma[J/OL]. Anticancer Res, 1997, 17(1A): 387-391[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9066682/>.
- [8] ZAMBON A, MANDRUZZATO S, PARENTI A, *et al.* MAGE, BAGE, and GAGE gene expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the gastric cardia [J]. Cancer, 2001, 91(10): 1882-1888. DOI: 10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1882::aid-cnecr1210>3.0.co;2-h.
- [9] DAS B, SENAPATI S. Immunological and functional aspects of MAGEA3 cancer/testis antigen[J/OL]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2021, 125: 121-147[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33931137/>. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2020.08.001.
- [10] 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. DOI: 10.1126/science.1840703.
- [11] DE SMET C, LURQUIN C, LETHÉ 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. DOI: 10.1128/MCB.19.11.7327.
- [12] XIE C, SUBHASH V V, DATTA A, *et al.* Melanoma associated antigen (MAGE)-A3 promotes cell proliferation and chemotherapeutic drug resistance in gastric cancer[J]. Cell Oncol, 2016, 39(2): 175-186. DOI: 10.1007/s13402-015-0261-5.
- [13] SHI X, CHEN X, FANG B, *et al.* Decitabine enhances tumor recognition by T cells through upregulating the MAGE-A3 expression in esophageal carcinoma[J/OL]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108632[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797153/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108632.
- [14] EAKINS R A, CHOBRUTSKIY A, TEER J K, *et al.* Chemical complementarity between tumor resident, T-cell receptor CDR3s and MAGEA3/6 correlates with increased melanoma survival: potential relevance to MAGE vaccine auto-reactivity[J/OL]. Mol Immunol, 2022, 150: 58-66[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35987136/>. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.08.001.
- [15] ZHANG X, XU S, HU C, *et al.* LncRNA ST8SIA6-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating MAGEA3 and DCAF4L2 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(4): 1039-1047. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.115.
- [16] VANSTEENKISTE J F, CHO B C, VANAKESA T, *et al.* Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 822-835. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00099-1.
- [17] ANSARI S, NIKPOUR P. Identification of cancer/testis antigens related to gastric cancer prognosis based on co-expression network and integrated transcriptome analyses[J/OL]. Adv Biomed Res, 2023, 12: 52[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37057240/>. DOI: 10.4103/abr.abr_400_21.
- [18] OH C, KIM H R, OH S, *et al.* Epigenetic upregulation of MAGE-A isoforms promotes breast cancer cell aggressiveness [J/OL]. Cancers (Basel), 2021, 13(13): 3176[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34202157/>. DOI: 10.3390/cancers13133176.
- [19] BUJAS T, MARUSIC Z, PERIC B M, *et al.* MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 antigens expression in metastatic esophageal squamous cell carcinoma [J/OL]. Eur J Histochem, 2011, 55(1): e7[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21556122/>. DOI: 10.4081/ejh.2011.e7.
- [20] KOBAYASHI H, SONG Y, HOON D S, *et al.* Tumor-reactive

- T helper lymphocytes recognize a promiscuous MAGE-A3 epitope presented by various major histocompatibility complex class II alleles[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(12): 4773-4778.
- [21] OTAEGI-UGARTEMENDIA M, MATHEU A, CARRASCO-GARCIA E. Impact of cancer stem cells on therapy resistance in gastric cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6): 1457[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35326607/>. DOI: 10.3390/cancers14061457.
- [22] YAMADA R, TAKAHASHI A, TORIGOE T, *et al.* Preferential expression of cancer/testis genes in cancer stem-like cells: proposal of a novel sub-category, cancer/testis/stem gene[J]. *Tissue Antigens*, 2013, 81(6): 428-434. DOI: 10.1111/tan.12113.
- [23] YIN B, ZENG Y, LIU G, *et al.* MAGE-A3 is highly expressed in a cancer stem cell-like side population of bladder cancer cells[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 2934-2941[2023-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4097252/>.
- [24] YU Q Y, WANG Z W, ZHOU M Y, *et al.* MAGE-A3 regulates tumor stemness in gastric cancer through the PI3K/AKT pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(23): 9579-9598. DOI: 10.18632/aging.204373.
- [25] DONG Y, HU H, ZHANG X, *et al.* Phosphorylation of PHF2 by AMPK releases the repressive H3K9me2 and inhibits cancer metastasis[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1), 95[2023-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986243/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01302-6.
- [26] GAO X, CHEN G, CAI H, *et al.* Aberrantly enhanced melanoma-associated antigen (MAGE) -A3 expression facilitates cervical cancer cell proliferation and metastasis *via* actuating Wnt signaling pathway[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109710[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918280/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109710.
- [27] CRAIG A J, GARCIA-LEZANA T, RUIZ DE GALARRETA M, *et al.* Transcriptomic characterization of cancer-testis antigens identifies MAGEA3 as a driver of tumor progression in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *PLoS Genet*, 2021, 17(6): e1009589[2023-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8224860/>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1009589.
- [28] DAS B, SENAPATI S. Functional and mechanistic studies reveal MAGEA3 as a pro-survival factor in pancreatic cancer cells[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 294[2023-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615156/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1272-2.
- [29] LIU S, CHEN H, GE X, *et al.* MAGEA3 serves as an independent indicator for predicting the prognosis of ESCC[J]. *Panminerva Med*, 2021, 63(3): 382-383. DOI: 10.23736/S0031-0808.19.03685-1.
- [30] INOUE H, MORI M, LI J, *et al.* Human esophageal carcinomas frequently express the tumor-rejection antigens of MAGE genes[J]. *Int J Cancer*, 1995, 63(4): 523-526. DOI: 10.1002/ijc.2910630411.
- [31] 朱波. 肿瘤免疫治疗耐药机制与克服策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(3): 187-195. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.001.
- [32] 石刚, 邓洪新. 肿瘤治疗性疫苗的研发现状与展望[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(7): 541-551. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.001.
- [33] 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. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.017.
- [34] LIN M J, SVENSSON-ARVELUND J, LUBITZ G S, *et al.* Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(8): 911-926. DOI: 10.1038/s43018-022-00418-6.
- [35] KANAOKA S, YAMASAKI S, OKINO T, *et al.* Induction of human leukocyte antigen (HLA)-A2-restricted and MAGE-3-gene-derived peptide-specific cytolytic T lymphocytes using cultured dendritic cells from an HLA-A2 esophageal cancer patient[J]. *J Surg Oncol*, 1999, 71(1): 16-21. DOI: 10.1002/(sici)1096-9098(199905)71:1<16::aid-jso4>3.0.co;2-a.
- [36] LIU X, SONG N, LIU Y, *et al.* Efficient induction of anti-tumor immune response in esophageal squamous cell carcinoma *via* dendritic cells expressing MAGE-A3 and CALR antigens[J]. *Cell Immunol*, 2015, 295(2): 77-82. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.03.011.
- [37] TANAKA F, FUJIE T, TAHARA K, *et al.* Induction of antitumor cytotoxic T lymphocytes with a MAGE-3-encoded synthetic peptide presented by human leukocytes antigen-A24[J/OL]. *Cancer Res*, 1997, 57(20): 4465-4468[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9377553/>.
- [38] 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. DOI: 10.1093/jjco/hyl136.
- [39] KAST F, KLEIN C, UMAÑA P, *et al.* Advances in identification and selection of personalized neoantigen/T-cell pairs for autologous adoptive T cell therapies[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1869389[2023-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7808433/>. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1869389.
- [40] ZHAO Q, JIANG Y, XIANG S, *et al.* Engineered TCR-T cell immunotherapy in anticancer precision medicine: pros and cons [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 658753[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33859650/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.658753.
- [41] LU Y C, PARKER L L, LU T, *et al.* Treatment of patients with metastatic cancer using a major histocompatibility complex class II-restricted T-cell receptor targeting the cancer germline antigen MAGE-A3[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(29): 3322-3329. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.5463.
- [42] DE ROOIJ M, REMST D, VAN DER STEEN D M, *et al.* A library of cancer testis specific T cell receptors for T cell receptor gene therapy[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2023, 28: 1-14[2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36589698/>. DOI: 10.1016/j.omto.2022.11.007.
- [收稿日期] 2023-07-15 [修回日期] 2023-08-10
[本文编辑] 阮芳铭