

美国临床泌尿外科杂志 2023;11(2):79-102
www.ajceu.us/ISSN:2330-1910/AJCEU0148696

评论文章

前列腺癌自身抗体 - 在诊断、预后、监测疾病进展和免疫治疗中的应用

拉胡尔·贾亚克里希南^{1,2}, 卡拉·谢弗^{3,4}, Shyh-Han Tan^{3,4}

¹健康科学制服服务大学医学院, 贝塞斯达, MD 20814, 美国; ²布鲁克陆军医疗中心, 3551 Roger Brooke Dr, 圣安东尼奥, 德克萨斯州 78234, 美国; ³前列腺疾病研究中心, 默萨癌症中心研究项目, 健康科学军医大学外科系, 贝塞斯达, MD 20817, 美国; ⁴亨利·杰克逊军事医学促进基金会, 贝塞斯达, MD 20817, 美国

2022年12月22日收到; 2023年3月11日接受; 电子版2023年4月15日; 发布于2023年4月30日

摘要: 尽管 PSA 检测广泛应用于前列腺癌诊断, 但由于缺乏准确性, 它仍然是一种不完善的检测方法。虽然几种基于尿液或组织的基因表达测定可用于识别不良疾病风险较高的患者并帮助决定治疗方案, 但仍然迫切需要可靠的生物标记物来监测疾病进展和治疗反应。针对肿瘤相关抗原的体液免疫反应产生的自身抗体 (AAb) 提供了一种有吸引力的替代方案, 因为它们针对多种前列腺癌特异性抗原, 并且可以通过使用临床非侵入性方法来收集。在此, 我们回顾了从识别单个 AAb 的传统方法到同时检测患者血清中多个靶标的高通量方法的转变。我们还讨论了这些方法如何提高 AAb 检测的敏感性和特异性, 并增强前列腺癌的诊断和预后。癌症疫苗具有作为一种新型治疗策略的潜力, 因为它们能够刺激细胞介导和抗体介导的细胞毒性反应。持续的努力旨在确定能够刺激强烈抗体反应的免疫治疗靶标, 因为抗癌体液反应激活的抗体可以通过几种不同的机制有效消除癌细胞。自身抗体不仅可用于诊断前列腺癌、预测疾病进展和跟踪治疗反应, 还可用作前列腺治疗剂。

癌症治疗。

关键词: 前列腺癌, 自身抗体, 体液反应, 肿瘤相关抗原

介绍

前列腺癌的诊断、预后和治疗

前列腺癌是美国男性中最常见的癌症, 预计到 2022 年, 将有 268,490 例确诊病例和 34,500 例死亡病例。这大约占男性所有诊断癌症的四分之一和九分之一的癌症死亡人数[1]。

通过前列腺特异性抗原 (PSA) 检测和治疗进步, 早期疾病的诊断在 20 世纪 90 年代末和 2000 年代每年将前列腺癌死亡率降低约 4% [2]。良性前列腺患者 PSA 水平的波动

然而, 增生 (BPH) 可能会影响 PSA 测试的准确性。由于担心检测的特异性低和假阳性率高而导致过度治疗, 美国预防服务工作组 (USPSTF) 建议不要在 2008 年对 75 岁以上男性进行 PSA 筛查, 并在 2012 年建议对所有年龄段的男性进行 PSA 筛查 [3]。

由于诊断后级别、分期和风险明显上升, 这一点后来被修订[4]。在美国, 前列腺癌患者的过度治疗仍然是一个令人担忧的问题, 因为大约 30-40% 接受手术或其他治疗的男性可能患有惰性肿瘤 [5]。

除了最初的前列腺癌诊断之外, 患者还需要评估

前列腺癌自身抗体

疾病进展的风险。为了获得更好的结果,临床环境中使用的风险预测模型通常将 PSA 作为分子标志物与直肠指检 (DRE)、经直肠超声检查 (TRUS) 或多参数磁共振成像 (MRI) 结合起来 [6]。从多基因模型中的全基因组关联研究中鉴定出的前列腺癌易感性相关的遗传多态性和遗传变异的整合仅提供了适度的改进 [7, 8]。基于尿液的 RNA 检测 (例如 Mi-前列腺评分、SelectMDx 和 ExoDx) 的应用改善了对惰性和侵袭性疾病的预测,并有助于识别可能受益于前列腺活检的患者 [9]。对于既往活检结果为阴性的男性,ProgenSA 前列腺癌抗原 3 (PCA3) (一种 DRE 后尿液检测) 和 ConfirmMDx (一种基于组织的甲基化标记物检测) 可以预测后续活检结果,并有助于决定是否需要进行活检。再次活检是必要的[10]。

几种市售的基于组织的检测,例如 Decipher、Oncotype DX 和 Prolaris,可测量多基因组的 mRNA 表达,结果显示可以成功地完全识别出不良结果风险最高的男性,并有助于改善前列腺癌的风险分层[11-13]。

在患有晚期疾病的患者中,大多数接受雄激素剥夺疗法 (ADT) 治疗并且可能进展为去势抵抗性癌症,因此能够预测疾病进展并监测对治疗的反应至关重要。例如,AR-V7 表达的阳性检测可以预测对阿比特龙或恩杂鲁胺的耐药性 [14]。

同时,携带 DNA 损伤修复基因突变的转移性前列腺癌患者可以受益于聚 (ADP 核糖) 聚合酶 1 抑制剂和铂类化疗 [15, 16]。

在治疗前的主动监测和治疗反应的后续监测中,PSA 测试仍然是基石检测。虽然大多数实体瘤可以使用实体瘤疗效评估标准 (RECIST) 作为客观疗效的衡量标准进行可靠的评估,但该指南对于前列腺癌来说是不切实际的,因为转移性病变通常较小并且被认为是“不可测量的”。骨扫描以确认元数据

建议对有症状的男性或 PSA > 20 ng/无症状的男性进行 Tasis 治疗
毫升。 18F-氟-2-脱氧-2-D 葡萄糖 (FDG)-正电子发射断层扫描 (PET) 的敏感性是不可预测的,因为前列腺癌具有低代谢葡萄糖活性和高膀胱活性,因为尿液 FDG 排泄可以阻塞肿瘤[17]。因此,仍然迫切需要可靠的生物标志物来帮助监测疾病进展和治疗反应。

癌症自身抗体及其在前列腺癌中的应用

循环AAb是有吸引力的候选生物标志物,因为它们与肿瘤增殖相关并且因为它们针对多种前列腺癌特异性抗原。

在癌变过程中,恶性细胞中的突变会引入 TAA,这些突变会产生新的表位或改变蛋白质结构的新表位,当细胞凋亡时,这些表位会暴露于宿主 (图 1)。宿主将这些自身抗原视为外来抗原,并通过产生 AAb 来针对它们发起体液免疫反应 [18]。抗原呈递细胞 (APC),例如巨噬细胞和树突状细胞,吞噬、裂解细胞表面的 TAA,并将其呈递给 T 细胞和 B 细胞。

识别 TAA 的 CD4+ 辅助 T 细胞被激活释放细胞因子和趋化因子,从而增强 B 细胞的产生、增殖和克隆扩增 [19]。APC 上存在的 TAA 也会激活 B 细胞,特别是肿瘤浸润 B 淋巴细胞的子集,包括 B-1 或 CD5+ 细胞,产生针对自身抗原的 AAb [20, 21]。这些 B 细胞进一步激活辅助 T 细胞的增殖,而辅助 T 细胞反过来可能附着并增加 TAA 结合 B 细胞的产生 [22]。因此,大量 B 细胞针对相同抗原进行了引发。其中,许多保留为记忆 B 细胞,而另一些则分化为产生抗体的浆细胞,从而导致特异性抗体的全身释放,从而促进肿瘤细胞的破坏 [23]。

在肿瘤形成过程中,这种免疫失调可能会因克隆删除而丧失自我耐受性而进一步增强,

前列腺癌自身抗体

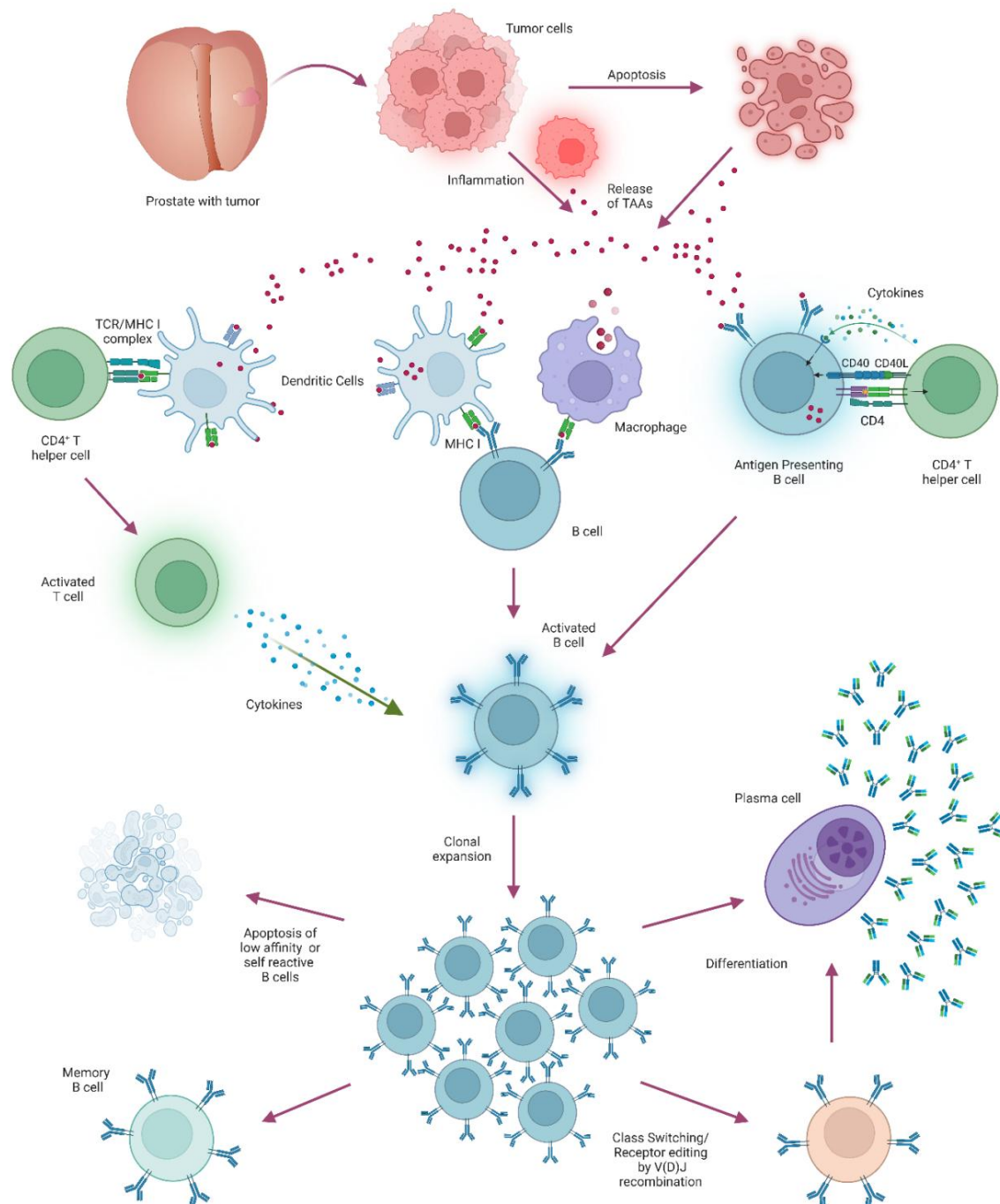


图 1. 针对前列腺癌中肿瘤相关抗原的体液免疫反应。发炎或凋亡的肿瘤细胞会释放 TAA, 这些 TAA 会被 APC 以巨噬细胞和树突状细胞的形式摄取。这些 APC 细胞表面的 TAA 被 CD4+ 辅助 T 细胞和 B 细胞识别。识别 TAA 的 CD4+ 辅助 T 细胞被激活, 释放细胞因子和趋化因子, 刺激 B 细胞通过克隆扩张进行增殖。与 APC 上的 TAA 结合的 B 细胞子集类似地被激活以产生 AAb。失去自我耐受性或对 TAA 亲和力低的 B 细胞会发生克隆缺失, 并通过细胞凋亡被去除。一些 B 细胞保留为记忆 B 细胞, 其他 B 细胞通过 V(D)J 重组进行抗原受体编辑, 还有一些 B 细胞分化为产生抗体的浆细胞, 从而全身释放 TAA 特异性 AAb, 从而识别并破坏肿瘤细胞 (图由作者使用 Biorender.com 创建)。

通过细胞凋亡[24]或克隆无能去除自身反应性B淋巴细胞,

当淋巴细胞沉默至非反应状态时[23,25,26]。相反,淋巴细胞

前列腺癌自身抗体

当抗原受体通过 VDJ 重组和类别转换进行编辑或修改时,可能会保留[27]。高 AAb 滴度可以通过下调调节性 T (Treg) 细胞和增加效应 T 辅助细胞来维持 [28, 29],或者通过促进更多 TAA 释放和暴露于免疫系统的发炎肿瘤微环境来维持 [30]]。

可以通过各种高通量方法检测多种恶性肿瘤患者的 TAA 自身抗体,包括黑色素瘤 [31]、结直肠癌 [32]、胃肠道癌 [33]、乳腺癌 [34] 和膀胱癌 [35]。除了突变基因的产物外,引发免疫反应的肿瘤抗原还包括分化抗原或在癌症中过度表达的蛋白质 [36]。例如,肿瘤抑制蛋白 p53 一直在 12% 至 40% 的前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、口腔癌或胃癌患者中引发体液反应 [37, 38]。与其相应抗原的低水平相比,AAb 通常在血清中保持稳定的高水平,持续存在于循环中 [39],并且在临床症状出现前数月或数年即可检测到。 AAB 产生的开始也可能揭示疾病病因学中的分子过程,使我们能够预测其病程 [40]。此外,测试 AAb 与 PSA 非常相似,涉及相对简单的非侵入性程序,使其在临床实践中具有无价的价值 [41-46]。在这篇综述中,我们讨论了用于前列腺癌诊断和预后的 AAb 检测的不同方法的可行性、AAb 在监测治疗反应中的应用,以及它们作为前列腺癌免疫治疗药物的潜在作用。

自身抗体检测方法

历史上,前列腺癌 AAb 是使用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 的传统方法检测的

前列腺癌患者血清中的 (图2A)、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)和蛋白质印迹分析 (图2B)。然而,这些方法只能检测针对特定同源 TAA 的最丰富的 AAb。例如,ELISA 用于显示抗癌睾丸抗原 1B (NY-ESO-1) 的 AAb 在激素难治性前列腺癌血清中的滴度高于局限性前列腺癌血清中的滴度。

癌症,这与较差的生存率相关[47]。同时,采用 TAA 组的高通量方法比单个 TAA 具有更高的诊断价值,已被用于鉴定多种前列腺癌特异性 Aab [48]。除了血清学蛋白质组分析 (SERPA) 和通过重组表达克隆对抗原进行血清学鉴定 (SEREX) 之外,我们还讨论了使用蛋白质阵列、电化学、微流体和蛋白质组学方法中其他进展的高通量技术,这些技术促进了蛋白质组学方法的发现。越来越多的前列腺癌AAb对新的肿瘤抗原具有特异性。

血清学蛋白质组分析 (SERPA)

SERPA 需要在二维 (2D) 凝胶电泳中通过等电点 (pI) 和分子量分离从肿瘤或细胞培养物中提取的复杂蛋白质混合物,然后通过质谱进行鉴定 (图 2C)。SERPA 的优点是能够根据免疫原性肿瘤蛋白与自体患者血清的反应性来确定抗体反应和免疫原性肿瘤蛋白的身份,包括翻译后修饰[49]。

不幸的是,SERPA需要大量的肿瘤蛋白,并且受到二维电泳分辨率低和重现性差的限制。 Ummanni 等人使用 SERPA 对前列腺癌患者和健康对照的混合血清样本进行了比较。 [50],检测到 18 种与癌症患者血清有免疫反应的抗原。使用重组抗原和一组独立的癌症血清进行的进一步验证证实,前列腺癌患者中过氧化还原蛋白-6 (PRDX6) 和膜联蛋白 A11 (ANXA11) 抗体的丰度增加。使用 SERPA 对患有前列腺癌的欧洲裔美国人 (EA) 和非裔美国人 (AA) 男性的血清进行比较筛选,发现前列腺癌患者 (尤其是 AA 男性)的抗核磷蛋白 1 (NPM1) AA 水平高于 BPH 患者和健康个体[51]。这些发现表明,前列腺癌的 AAb 反应可能存在与种族相关的差异,这可能定义前列腺癌健康差异的新生物决定因素。

前列腺癌自身抗体

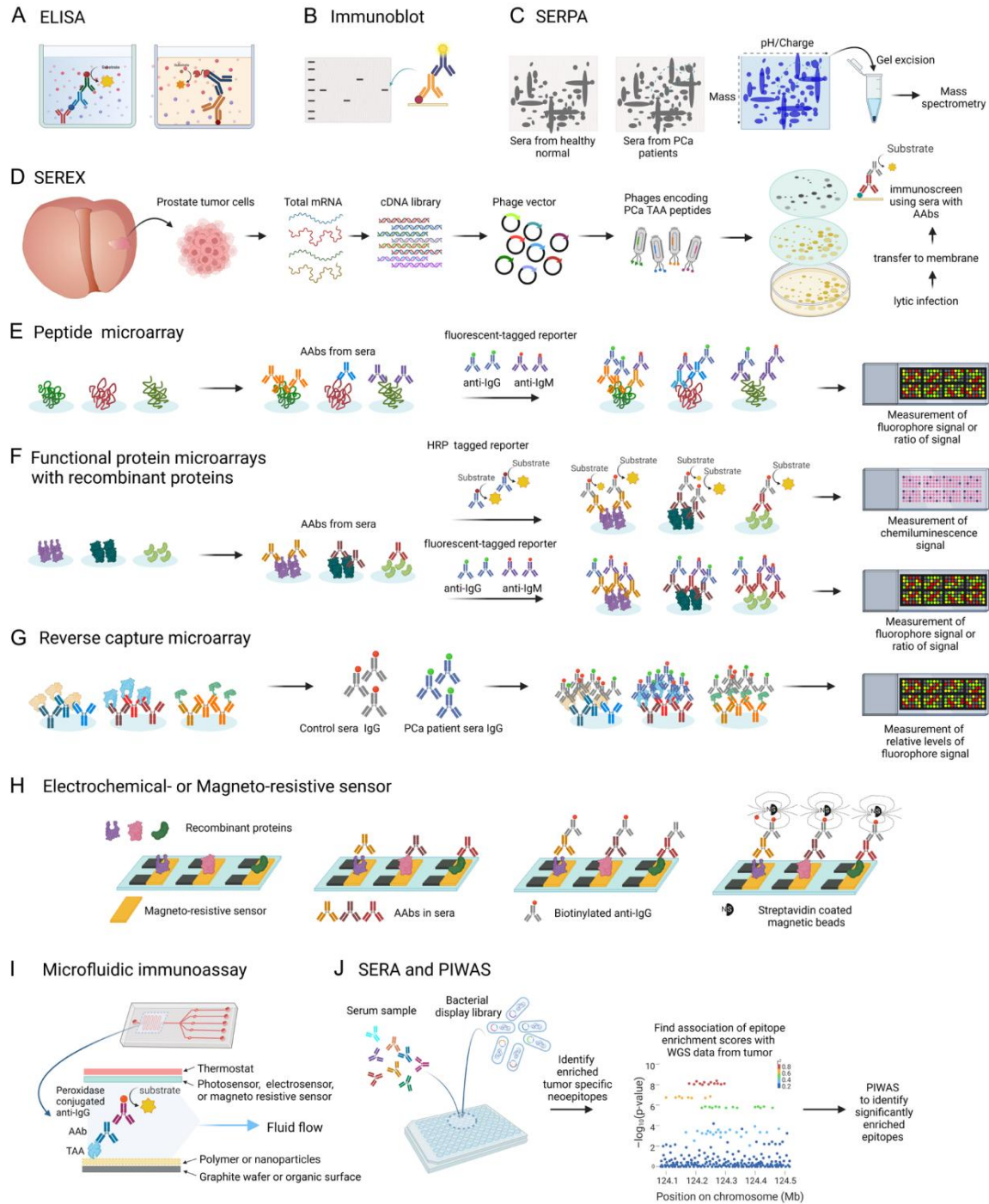


图2.自身抗体检测方法的发展。抗癌 TAA 的 AAb 最初是使用 ELISA (A) 和免疫印迹测定 (B) 等传统方法鉴定的。SERPA (C) 和 SEREX (D) 可以检测多种前列腺癌特异性 AAb。将肽 (E) 或功能性重组蛋白 (F) 以微阵列形式进一步固定在载玻片上,然后使用化学发光或荧光标记的二抗进行检测,将 AAb 靶标的高通量筛选提高到数十万的规模。在反向捕获微阵列 (G) 中,使用高亲和力抗体微阵列从肿瘤或细胞系的细胞提取物中捕获天然抗原,然后应用用不同荧光团标记的对照和癌症 AAb,以允许血清中 AAb 的相对丰度根据荧光信号的比率确定样品。通过电化学或磁阻传感器 (H) 进行 AAb 检测,使用固定化抗原选择性捕获目标抗体,使用标记有电活性分子或磁性纳米颗粒的二抗进行检测,这些二抗可发出可测量的电化学或磁信号以进行定量分析。

前列腺癌自身抗体

AAb 的灰化。含有具有自动流体处理功能的纳米结构的微流体装置允许以最少的样本处理和从飞升体积的血清样本中高灵敏度地检测AAb (I)。在 SERA 和 PIWAS 方法 (J) 中,使用与肿瘤标本基因组测序鉴定的体细胞突变特异性表位相匹配的血清表位富集评分来寻找前列腺癌患者血清样本中的富集表位和普遍抗体 [90] (图由作者使用 Biorender.com 创建)。

H 中的数字改编自 Xu 等人,根据知识共享署名许可的条款[63]。

通过重组表达克隆 (SEREX) 进行抗原的血清学鉴定

在 SEREX 中,从前列腺肿瘤标本构建的 cDNA 表达文库被克隆到 lambda 噬菌体表达载体中,并转导到大肠杆菌中。在细菌裂解感染过程中表达的数千种重组肽被转移到硝酸纤维素膜上,然后与稀释的血清样品一起孵育 (图 2D)。

然后对抗人 IgG 二抗鉴定的免疫反应性克隆进行测序,以鉴定自身抗原 [52]。使用 SEREX 呈现的多种肽能够同时测定大量抗体和重组肿瘤蛋白的相互作用。然而,SEREX 可能会偏向检测具有较高 mRNA 转录本的蛋白质 (可能在细菌中表达的蛋白质)或针对非 TAA 的检测抗体,而针对低丰度的 TAA 则缺失 AAb。所涉及的耗时和劳动密集型协议以及该方法的重复性差仍然是一个很大的缺点。基于噬菌体展示随机肽库的 SEREX 用于筛选前列腺癌患者的血清样本中与抗热休克蛋白 70 家族蛋白 5 (HSP70/HSPA5/GRP78) 的 AAb 结合的肽 [36] 和胎球蛋白-A或α2-HS糖蛋白 (AHSG)[46]。使用患者自体抗体对噬菌体展示前列腺肿瘤 cDNA 文库中的 18,000 个克隆进行筛选,鉴定出几种抗原 Aab 相互作用,包括 NY-ESO-1-X 抗原家族成员 1 (XAGE-1)、DJ-1/par kinsonism 相关去糖酶 (PARK7) 和转录因子 25 (TCF25) [53]。

通过蛋白质或抗体微阵列进行血清学分析

SEREX 或 SERPA 中蛋白质微阵列的集成使得能够在一个步骤中分析多个靶标,并增加了可在单个血清样品中进行的测定数量。固定化微阵列

可以用患者和健康对照者的血清样本探测具有数百到数千种已知抗原的抗原,以识别特异性引发癌症免疫反应的抗原 (图2E和2F)。固定有 8,000 至 80,000 个重组抗原的蛋白质微阵列 (例如 ProtoArray 蛋白质芯片)已被开发出来并用于筛选其他癌症患者的 AAb [54, 55]。小反应表面允许在微阵列表面上均匀分布血清,从而能够在单个实验中以可重复和高通量的方式检测高动态范围的信号强度并收集大量数据[56]。然而,在蛋白质微阵列中使用重组蛋白质可能会错过翻译后修饰靶标的检测。其他缺点包括成本较高以及需要复杂的数据分析软件来分析和解释收集的大量数据。

Wang 等人使用 22 噬菌体肽微阵列芯片分析了 119 名前列腺癌患者和 138 名对照者的血清样本。[45],能够以 88.2% 的特异性和 81.6% 的敏感性区分前列腺癌和对照组,比 PSA 测试有所改进。编码已知蛋白质的 22 个靶点中的 4 个后来被证实为:bromodomain contains 2 (BRD2)、真核翻译起始因子 4 gamma 1 (eIF4G1)、核糖体蛋白 L13a (RPL13A) 和核糖体蛋白 L22 (RPL22)通过组织提取物的免疫印迹和基因表达数据的荟萃分析,在前列腺肿瘤中解除管制。

Wandall 等人的假设是,异常的翻译后修饰的癌症相关蛋白很可能是 AAb 的靶标。[57]开发出N-羧基琥珀酰亚胺(NHS)-

印有 O-糖肽的活化水凝胶微阵列载玻片。当用于筛选新诊断的乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌患者的血清时,针对三种不同的异常粘蛋白 1 的特异性 IgG 抗体

前列腺癌自身抗体

检测到 (MUC1) O-糖肽表位、Tn-MUC1、STn-MUC1 和截短的核心 3 O-糖肽。这些结果表明,异常糖基化的 O-糖肽是潜在的 AAb 诱导 TAA,针对这些表位的 AAb 可能代表前列腺早期检测的敏感生物标志物

癌症。

反向捕获微阵列

反向捕获微阵列需要将特征明确、高度特异性和高亲和力的抗体初始固定在载玻片上。将来自肿瘤或细胞系的细胞提取物应用于这些载玻片以捕获天然抗原,然后添加用不同荧光团标记的对照和癌症 AAb,从中荧光信号的比率可用于确定

血清样本中的AAb [58] (图2G)。
当大量固定化抗体

暴露于单一蛋白质裂解液中,可以捕获多个 TAA,从而可以检测和定量多种 TAA-AAb 相互作用,但这种优势被高度特异性捕获抗体和大量蛋白质裂解液的要求所抵消 [59]。

使用来自 10 名活检阳性前列腺癌患者和 5 名 BPH 受试者的血清样本进行反向捕获评估,成功鉴定出 28 种抗原-AAb 反应性,具有区分前列腺癌和 BPH 的潜力 [60]。针对五种抗原的自身抗体 - 活化 T 细胞核因子-细胞质 2 (NFATC2/NFAT1)、热休克因子蛋白 4 (HSF4)、肿瘤抑制因子 p53、cas pase-8 (CASP8) 和转录因子 PU.1 (SPI1) - 在 83% 的检查病例中能够将前列腺癌与正常血清区分开来。在一项使用来自 41 名前前列腺癌患者和 39 名 BPH 患者的血清样本的研究中应用了这种方法的进一步完善,该研究鉴定了一组 AAb 特征,包括 TAR DNA 结合蛋白 (TARDBP)、talin 1 (TLN1)、PARK7、PC4 和 SFRS1相互作用蛋白 1 (LEDGF/PSIP1) 和 caldesmon 1 (CALD1),在区分前列腺癌和 BPH 方面优于 PSA 测试[61]。虽然将抗原以其天然构型和翻译后修饰状态固定化可以立即鉴定抗原,但是产生高质量、特异性抗抗原的成本增加了。

身体或正确折叠的蛋白质限制了反向捕获微阵列的采用。

通过电化学或磁阻纳米传感器信号进行检测

在电化学检测中,目标抗体首先被抗原选择性捕获,然后使用标记有电活性分子的二抗进行检测,产生可测量的信号,从而可以量化 AAb 的数量 [62, 63] (图 2H)。然后,当电位固定或变化时,可以通过测量电阻抗信号或电流来获得与 AAb 水平成比例的读数。

在磁阻纳米传感器 (MNS) 中,重组蛋白被固定在芯片上的阵列上,以便在应用血清样本时捕获目标 AAb [62]。随后添加生物素化的抗人 IgG 抗体,然后添加链霉亲和素包被的磁性纳米粒子。结合的磁性纳米颗粒会扰乱局部磁场并引起给定点 MNS 电阻的变化,从而发出捕获特定 AAb 的信号。MNS 检测使用一组针对 TARDBP、TLN1、CALD1 和 PARK7 的 4 种 AAb 以及总 PSA 和游离 PSA,能够成功区分前列腺癌和非癌症样本 [63]。

虽然电化学或磁阻纳米传感器最初可能成本高昂并且需要时间来设置,但易于小型化可以帮助开发高灵敏度和特异性的检测方法,这些检测方法可以快速响应分析物浓度的变化[64]。

微流控免疫分析

先进纳米制造技术的快速发展使得各种纳米结构的制造成为可能,包括等离激元金上金 (Au/Au)薄膜[65]、纳米颗粒[66]、纳米柱[67]、纳米棒[68]和纳米孔[69]极大地提高了免疫测定的灵敏度。

微流体技术使研究人员能够将试剂和样品体积减少至飞升水平,同时集成自动流体转移步骤和抗体的多重检测,并以最少的样品处理和 (图 2I)。该平台的高表面积与体积比和更小的距离尺度

前列腺癌自身抗体

形式可以提高检测的灵敏度和选择性,从而实现更快、更有效的分析[70]。结合微泵、微混合器和微阀的微流控芯片能够以 4 ng/mL 的检测限检测 p53 抗体,并区分口腔癌患者唾液中 p53 AAb 的相对水平 [71]。尽管微流控技术已高度发展,但迄今为止,大多数设备的设计目的是固定有限数量的抗体,用于捕获特定的癌症蛋白生物标志物,如 PSA、前列腺特异性膜抗原 (PSMA)、癌胚抗原相关细胞粘附分子 5 (CEACAM5/CEA)、血小板因子 4 (PF-4)、白细胞介素 6 (IL-6) 和甲胎蛋白 (AFP) [72]。这项有前途的技术尚未用于检测前列腺癌患者的 AAb。

自身抗体作为前列腺癌的诊断生物标志物

前列腺癌患者已被证明会对通用 TAA 和前列腺癌特异性 TAA 产生免疫反应。

在临床环境中,一开始就使用低通量方法进行 AAb 检测来确认先前确诊的前列腺癌患者的癌症诊断。AAb 的初步鉴定,例如抗 α 甲基酰基辅酶 A 消旋酶 (AMACR) 的抗体

[73]、Anoctamin 7 (ANO7/NGEP) [74]、狩猎锡相互作用蛋白 1 (HIP1) [75] 和 ETS 转录因子 (ERG) [76] 使用免疫印迹和 ELISA 的组合进行。AMACR 是前列腺肿瘤上皮细胞中富含前列腺癌的 TAA [77-79],人们发现它可以诱导产生 AAb,在检测前列腺癌时具有 72% 的敏感性和 62% 的特异性 [73]。HIP-1 是一种细胞生存因子,与良性前列腺组织相比,其在前列腺癌中表达上调 [80]。Bradley 等人能够通过 ELISA 或免疫印迹检测 97 名前前列腺癌患者和 211 名对照者的血清中的 HIP1 AAb,灵敏度为 56%,特异性为 69% [75]。为了进行比较,对 68 名 PSA > 4.0 ng/mL 的前列腺癌患者和 29 名年龄匹配的对照进行类似评估,获得了 88% 的敏感性和 64% 的特异性 ($P \leq 0.001$)。HIP1 和 AMACR AAb 的联合检测将特异度提高到 97%。这些发现支持 HIP1 在前列腺癌肿瘤发生中的功能作用以及 HIP1 AAb 作为血清生物标志物的重要性。

Mohsenzadegan 等人使用 ELISA 证明,针对前列腺特异性 NGEP 的 AAb 可以区分前列腺癌患者和健康对照,受试者工作特征 (ROC) 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.7 和 0.68。[74]。

单变量分析显示,NGEP 血清阳性与较高的格里森评分之间存在统计学上显著的负相关,这与前列腺肿瘤组织中 NGEP 表达减少一致[81, 82],表明可能用于检测早期前列腺癌。

考虑到美国白人 (CA) 前列腺癌患者中 TMPRSS2-ERG 基因融合和 ERG 蛋白表达的患病率较高[83],Rastogi 等人假设 ERG AAbs 可能在含有 ERG 融合的患者中诱导产生[76]。为了解决这个问题,他们使用 ELISA 评估了来自平等军事治疗机构的 37 名健康对照者和 93 名年龄匹配的 CA 前列腺癌患者的血清。检测到较高水平的抗 ERG AAb

前列腺癌患者与健康个体相比 ($P = 0.0001$;AUC = 0.715)。

使用三重抗原组 (包含 ERG 和 AMACR 重组蛋白以及 GAG-HERV-K 肽)进一步进行 AAb 筛选,结果显示前列腺癌患者血清与健康对照血清的区别 AUC = 0.792。除了检测前列腺癌患者血清中是否存在抗 ERG AAb 之外,这些发现还表明,抗 ERG AAb 与 AMACR 和 GAG HERV-K 一起可能成为前列腺癌诊断和预后的有用组合。

通过使用 ELISA 对 174 名前前列腺癌患者、21 名 BPH 患者和 89 名健康对照者的血清中的细胞周期蛋白 B1 (CCNB1) 和 14 种其他 TAA 进行评估,结果在 31% 的前列腺癌患者中检测到细胞周期蛋白 B1 AAb,而在 4.8% 的前列腺癌患者中检测到细胞周期蛋白 B1 AAb。来自 BPH 患者的血清 [84]。对早期前列腺癌患者和 PSA 正常患者的血清进行进一步分析,检测到细胞周期蛋白 B1 AAb 的特异性分别为 31.4% 和 29.4%。针对 7 个选定的 TAA 组,包括细胞周期蛋白 B1、生存素 (BIRC5)、p53、DFS70/LEDGFp75 (PSIP1)、Ras 相关蛋白 Ral-A (RALA)、MDM2 和核磷蛋白 (NPM1) 的 AAb 呈阳性检测前列腺

前列腺癌自身抗体

癌症患者的敏感性达到80.5%。
研究结果表明,针对细胞周期蛋白 B1 的 AAb 可能有助于诊断早期前列腺癌,特别是对于 PSA 水平正常的患者。

采用新技术的更高通量检测方法增加了多种前列腺癌 AAb 的鉴定。

施佩尔等人。 [85]使用先前开发的噬菌体库[45],在高通量 Luminex平台上迭代筛选48个活检阳性和48个临床阴性血清样本,以鉴定18个生物标志物。对来自 268 例前列腺癌和 251 例对照的一组血清样本训练结果进行逻辑回归建模,将选择细化为八种蛋白质标记物,其中包括酪蛋白激酶 2 α 2 (CSNK2A)、中心体蛋白 164 (CEP164)、NK3同源框 1 (NKX3-1)、极光激酶 A 相互作用蛋白 1 (AURKAIP1)、BMI1 多梳环指蛋白 (BMI1)、ADP 核糖基化因子 6 (ARF6) 和桥粒胶蛋白 3 (DSC3)。当应用于训练集和验证集时,该小组在区分癌症和对照样本方面表现出色,AUC 分别为 0.74 和 0.69。该检测中开发的算法的分数有可能用于指示前列腺癌的风险,特别是对于中间 PSA 水平在 4 至 10 ng/ml 之间的患者。

在另一种高通量方法中,Klocker 及其同事使用 37,000 种重组人类蛋白的微阵列来分析 20 名前列腺癌患者和 20 名健康对照者的血清样本,检测到了针对仅在前列腺癌患者中发现的 174 种抗原的 AAb [86]。

针对独立患者队列对这些 AAb 的进一步验证证实了该小组区分前列腺癌、良性疾病和健康患者血清的效用。对前 15 种 AAb 的 ROC 曲线分析显示,抗微管蛋白酪氨酸连接酶样 12 (TTL12) 的 AAb 可以区分前列腺癌和良性疾病患者,AUC 为 0.71。使用由 4,012 种重组蛋白组成的低密度蛋白阵列对 70 名局部疾病的根治性前列腺切除术患者的血清样本进行进一步筛选,并根据浸润淋巴细胞水平作为炎症指标进行选择 (38

高炎症和 32 种低炎症)[87],鉴定出 165 种 AAb 在高炎症患者的血清中含量明显更高。排名前三位的 AAb 包括抗 spastin (SPAST)、突触蛋白 18 (STX18) 和斑点型 POZ 蛋白 (SPOP) 的 AAb,它们在高炎症患者中的 p 值和倍数变化存在显著差异。

对前列腺癌组织标本的进一步检查发现,与低炎症组相比,高炎症患者样本中 SPAST 基因和蛋白表达显著增加。通过 IHC 对炎症无关的组织微阵列进行评估,发现大多数肿瘤样本中 SPAST 和 STX18 表达增加。使用 Luminex 珠蛋白阵列对独立样品组的炎症 Aab 谱进行进一步交叉验证,检索到 165 种具有显著区分性的 AAb 中的 51 种。抗甲基丙酰辅酶 A 变位酶 (MUT)、Ras 相关蛋白 Rab-11B (RAB11B) 以及富含半胱氨酸和甘氨酸的蛋白 2 (CSRP2) 的 AAb 在两次筛选中均显著上调,而抗 SPOP 和锌指蛋白的 AAb 671 (ZNF671)接近统计显著性。这些发现为前列腺癌炎症特异性 AAb 谱提供了证据,并支持将 AAb 作为前列腺炎症的非侵入性生物标志物进行评估。

能够区分前列腺癌患者和健康对照的 AAb 的多样性突出了患者对前列腺癌 TAA 的体液反应程度。这些 AAb 作为诊断生物标志物的重要性也许可以从其报告的 AUC 值得出结论,这反映了区分前列腺癌患者和健康对照的区分能力:针对胎球蛋白-A [46]、TARDBP 和 TLN1 的 AAb [61]被证明具有出色的判别力 (AUC > 0.9),而NPM1 [51]和PARK7 [61] AAbs具有出色的判别力 (AUC = 0.8-0.9),而AAbs针对NGEP [81]、ERG [76]、AMACR [73]、TTL12 [86]、PSP1 和 CALD1 [61] 表现出可接受的判别力 (AUC = 0.7-0.8)

(表格1)。此外,在血清样本中检测到针对 AMACR [73,75,76,88]、GAG-HERV-K [76,89,90] 和 NY-ESO-1 [53,88,90,91] 的 AAb独立研究,将其作为检测的基准

前列腺癌自身抗体

表 1. 用于检测前列腺癌自身抗体的方法

AAb 和检测方法	灵敏度 (%)	特异性 (%)	AUC 或P值	笔记	学习
免疫印迹和 ELISA					
髓关节压1	88%HIP1	64%HIP1 97%HIP1+AMACR	P≤0.001HIP1	ELISA 或免疫印迹检测呈阳性。	[75]
ANO7/NGEP	-	-	P < 0.001, AUC = 0.71,95% CI (0.63-0.74)	与健康对照相比,PCa 患者血清中针对 ANO7 蛋白的 AAb 显著更高。	[74]
GAG-HERVK	-	-	与总生存期的关联: P = 0.006Gehan-Breslow-Wilcoxon P = 0.053对数秩 心率=1.98 (1.23-11.85)	在 PCa 患者中检测到较高的 GAG-HERV-K AAb 水平,该水平随着肿瘤分期的增加而增加。 RP 患者的血清阳性与较差的生存率相关。	[89]
ERG.AMACR.GAG-HERV-K			P = 0.0001,AUC = 0.715ERG AUC = 0.792ERG、AMACR.GAG-HERV-K	ERG.AMACR 和 GAG-HERV-K 的组合改善了 PCa 与对照血清的区分。	[76]
CCNB1.BIRC5.p53.PSIP1.RALA.MDM2 和 NPM1	80.5% 7-TAA	91%7-TAA	P = 0.013, AUC = 0.942,95% CI (0.916-0.968)	Cyclin B1 AAb 可能用于诊断早期 PCa,尤其是 PSA 水平正常的患者。	[84]
塞尔帕					
PRDX6.ANXA11	70%PRDX6 80%ANXA11 90%PRDX6 & ANXA11	-	-	检测血清中的AAb可区分前列腺肿瘤和健康人。	[50]
NPM1	75.9%	75.9%	AUC = 0.86测试 AUC = 0.82验证	AA PCa 患者的 AUC 值显著更高。	[51]
塞雷克斯					
HSP70/HSPA5/GRP78	-	-	对数秩 P = 0.07	针对 GRP78 的反应与更具侵袭性的疾病相关,预测。	[36]
胎球蛋白A/AHSG	-	-	AUC = -0.91, 95% CI (0.830-0.992)	mCRPC 患者血清中 AAb 对胎球蛋白 A 的反应性最强;区分 mCRPC 和正常对照的 AUC 为 0.91,预测。	[46]
噬菌体展示文库和蛋白质微阵列					
BRD2,eIF4G1,RPL13A,RPL22	81.6% 95% CI (0.70-0.90)	88.2% 95% CI (0.78-0.95)	-	22 噬菌体肽组中的四种肽编码已知蛋白质,诊断。	[45]
CSNK2A,CEP164,NKX3.1,AURKIAP,ARF6,BMI1 和 DSC3 65%		65%	AUC = 0.74训练集 AUC = 0.69验证集	所开发算法的评分可用于指示相对较高或较低的 PCa 风险,特别是对于 PSA 为 4.0 至 10 ng/ml 的患者。	[85]
蛋白质、肽或抗体微阵列					
亚马卡罗	-	-	AUC = 0.789AMACR (免疫印迹) (95% CI = 0.705-0.872;P < 0.001)AUC = 0.492PSA (95% CI = 0.381-0.603)。 P = 0.009 蛋白质微阵列 P = 0.011伊丽莎白	使用 12 种蛋白质的蛋白质阵列进行初步筛选,并通过免疫印迹和 ELISA 进行验证,区分 PCa 患者与对照血清时更敏感。	[73]
TTL12	-	-	曲线下面积=0.71	具有 37,000 个重组蛋白的蛋白质微阵列可区分 PCa 患者和良性疾病患者,诊断。	[86]

前列腺癌自身抗体

糖基化MUC1	-	-	-	十分之四的前列腺癌患者表现出针对 mucSTn,T 和核心 3 MUC1 糖肽的 AAb 诱导。诊断。	[57]
检测到针对 PCAT 14 (lncRNA)、核糖体蛋白 (BRD2,RPL13a,RPL22 和 LAMR1)、ACPP,VCP 和 PRDX6	-	-	-	AAB 检测与疾病临床分期的关联,尤其是去势敏感型和去势抵抗型疾病患者之间的关联。预测。	[40]
血清表位谱分析 (SERA) 和基于蛋白质的免疫组广泛关联研究 (PIWAS)					
鉴定出 11 种 mCRPC 免疫原性蛋白,包括 NY ESO-1,NY-ESO-2,GLV1-47,HERVK-113,HERVK-24,SLC2A5、RIPK3,ST8SIA5,TRBV25-1 和 SART3	-	-	-	检测到 AAb 对 mCRPC 中选定基因中的突变肽以及 NYESO-1 和 HERVK-113 蛋白中的非突变肽的癌症特异性富集。预测。	[90]
蛋白质微阵列和 Luminex 珠					
初始屏幕中识别出 SPAST,SPOP 和 STX18 使用 Luminex 平台通过交叉验证鉴定出 SPOP,MUT,ZNF671,RAB11B 和 CSRP2	80%	67%	筛选: P = 0.001SPAST; FC = 14.3 P = 0.003SPOP; FC = 4.3 P = 0.014STX18; FC = 7.8 验证: P = 0.051SPOP; FC = 1.14 P = 0.003MUT; FC=1.65 P = 0.051ZNF671; FC=1.12 P = 0.003RAB11B; FC = 1.37 P = 0.051CSRP2; FC = 1.29 曲线下面积=0.85	在筛选和验证队列的高炎症组中,针对五种抗原组的 AAb 显著上调。诊断。	[87]
反向捕获					
28 种独特的 Ag-AAb 反应活性,包括 CHD3,NFAT1,EGFR 和 p53	-	83% (NFAT_HSF4,p53,CASP8 和 SP11)	P = 0.0001CHD3 P = 0.001NFAT P = 0.004EGFR	从微阵列上的 500 种特异性抗体抗原中鉴定出 28 种独特的 Ag-AAb 反应性,有可能区分 PCa 和 BPH (p 值 < 0.01) 。诊断。	[60]
TARDBP,TLN1,PARK7,PSIP1/LEDGF,CALD1	95%组合板	80%组合板	曲线下面积 = 0.93TARDBP 曲线下面积 = 0.91TLN1 曲线下面积 = 0.89PARK7 曲线下面积 = 0.79PSIP1 曲线下面积 = 0.77CALD1 AUC = 0.95 组合面板	与单独使用 PSA 相比,针对五种抗原组合的 AAb 可以更准确地 (AUC 为 0.95 与 0.5)和敏感性 (95% 与 12%)区分血清 PSA 较高的患者中的 PCa 和 BPH。诊断。	[61]
电化学/磁阻传感器					
TARDBP,TLN1,CALD1,PARK7.总 PSA.游离 PSA	-	-	PCa 与 BPH 的区别 样品: 曲线下面积 = 0.500PARK7 AUC = 0.793TARDBP 曲线下面积 = 0.625TLN1 曲线下面积 = 0.820CALD1 AUC = 0.693游离/总 PSA 比率 AUC = 0.916AAb组 + PSA 比率	Aab 组合与 PSA 和游离 PSA 可以潜在地区分 PCa 和非癌症患者,其敏感性和特异性比单独 PSA 更高。诊断。	[63]
前列腺癌,前列腺癌; BPH,良性前列腺增生; mCRPC,转移性去势抵抗性前列腺癌; NHS,正常人血清; AA,非洲裔美国人; CA,白种美国人; FC,折叠变化。					

前列腺癌自身抗体

其他 AAb 及其增强 AAb 组合敏感性的能力,凸显了它们作为诊断生物标志物的重要性。

在多TAA面板中,使用反向捕获微阵列平台检测TARDBP、TLN1、PARK7、TLN1和PSP1 AAb的组合面板显示出最高的灵敏度和特异性以及最佳的判别力 (AUC = 0.95)[61]。本测定中鉴定的AAb组 (TARDBP、TLN1、CALD1 和 PARK7)与总 PSA 和游离 PSA 结合使用,开发 MNS 多重测定。在对 49 名原癌症患者和 50 名非癌症患者的血清样本进行评估时,与单独使用 PSA 比率相比,专家组能够以更高的准确度区分前列腺癌和 BPH (AUC 分别为 0.916 和 0.693) 。 63]。这些结果表明,AAb 检测可以克服 PSA 检测的局限性,在血清 PSA 升高的 BPH 患者中检测前列腺癌。同时,由 SPOP、MUT、ZNF671、RAB11B 和 CSRP2 组成的 AAb 组能够以 0.85 的 AUC 区分低炎症的前列腺癌患者和高炎症的前列腺癌患者。最后,针对 CSNK2A、CEP164、NKX3.1、AURKIAP、ARF6、BMI1、RhoEGF 和 DSC3 的八个 AAb 生物标志物组被证明可用于确定中等 PSA 水平患者的前列腺癌风险。

自身抗体作为前列腺癌的预后生物标志物

血清样本采集的简便性以及疾病早期检测 AAb 的潜力都增强了 AAb 作为预后标志物的实用性和价值。较高水平的抗 GRP78 [36]、胎球蛋白-A [46] 和 GAG HERV-K [89] 的 AAb 被证明可预测进展为更具侵袭性的疾病,并强调它们作为前列腺癌预后生物标志物的重要性。 GRP78 和胎球蛋白-A AAb 均通过使用 SEREX 筛选组合肽噬菌体文库进行鉴定。与患有器官局限性疾病的患者相比,使用 ELISA 在局部晚期、雄激素依赖性转移性和雄激素非依赖性转移性前列腺癌患者的血清中观察到 GRP78 AAb 的反应性增加。 Kaplan Meier 生存分析显示存在关联

GRP78 反应性与总生存期较短的趋势之间存在差异 (对数秩检验,P = 0.07)[36]。使用指标患者的连续血清样本,发现对胎球蛋白-A 的反应性在疾病进展过程中增加,并且在一大群转移性前列腺癌患者中检测到强反应性 [46]。对胎球蛋白-A AAb 的反应性可以区分去势敏感转移性或去势抵抗性转移性

前列腺癌和对照样本的 AUC 为 0.91。雷斯等人。 [57],使用 ELISA 筛选了 1,367 名不同癌症类型患者 (包括 483 名前列腺癌患者和 148 名健康供体)的血清,以检测其对内源性逆转录病毒 K 组成员 7 gag 多蛋白 (GAG-HERV-K)的反应性。与健康男性相比,针对 GAG-HERV-K 的自身抗体在前列腺癌患者中最常见 (6.8% 对 1.8%) ,在晚期前列腺癌中比早期疾病患者更常见 (21.0% 对 2.1%) 。

此外,GAG-HERV-K AAb 的检测与前列腺癌患者的生存率较差以及生化复发更快的趋势相关[57]。

还使用高通量方法鉴定了具有预后价值或反映治疗相关变化的多抗 AAB 组合。

波特鲁里等人。 [40] 使用由 1,611 种癌症相关蛋白的 177,604 个 16 聚肽代表的前列腺癌特异性微阵列来探测来自健康志愿者和前列腺癌患者队列的样本,这些患者队列包括器官受限、去势敏感和去势抵抗非-转移性的,去势抵抗性转移性疾病。尽管AAb的总体计数不受疾病负担的影响,但AAb的组成被发现与临床分期相关,特别是在去势敏感型和去势抵抗性疾病患者之间。

有趣的是,与 ADT 治疗组相比,随着时间的推移,抗肿瘤疫苗接种导致抗体反应显著增加。这些发现支持检测 AAb,以便从诊断一开始就监测患者的疾病进展和免疫调节治疗的反应。

为了发现血清样本中丰富的表位和潜在普遍的抗体,Chen 等人。 [90]使用血清表位谱分析 (SERA)方法来计算

前列腺癌自身抗体

在来自转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者和健康对照的血清样本中,将 AAb 的景观与肿瘤特异性新表位进行对比。

将获得的血清表位富集分数与通过转移性肿瘤活检和种系血液样本的全基因组测序鉴定的体细胞突变特异性表位进行比较,然后进行基于蛋白质的免疫组范围关联研究 (PIWAS)

[92] (图2J)。他们观察到体细胞突变和针对突变肽的抗体反应之间存在 0.44% 的关联。

具体而言,包括 NY-ESO-1 和人内源逆转录病毒 HERV_K113 Gag 抗原在内的 11 种蛋白质中的富集基序在 mCRPC 患者中具有免疫原性。

使用 PIWAS、下一代测序和 ELISA 对 106 名黑色素瘤患者进行的单独队列的后续研究也检测到对 NY-ESO-1 的丰富的癌症特异性抗体反应。

自身抗体在癌症免疫治疗中的作用

抑制性免疫检查点受体调节抗肿瘤免疫的发现,以及它们的抑制可以释放免疫系统攻击癌症,彻底改变了癌症治疗。针对这些受体的免疫检查点抑制剂 (ICI),特别是针对细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4)、受体细胞死亡蛋白 1 (PD 1) 及其配体 (PD-L1) 已获得美国批准美国食品和药物管理局 (FDA) 治疗多种癌症,包括黑色素瘤、肺癌、肝癌、肾癌和膀胱癌。最近一项针对接受纳武单抗、伊匹单抗或伊匹单抗联合纳武单抗辅助免疫治疗的黑色素瘤患者的研究发现,高基线血清 AAb 特征可预测复发和严重毒性[93]。与许多其他癌症相比,前列腺癌的肿瘤突变负担 (TMB) 相对较低,新抗原多样性减少 [94, 95],这可能导致免疫细胞对肿瘤部位的吸引力较低,肿瘤特异性抗体较少表位 - I 类主要组织相容性复合物 (MHC I) 相互作用,并减少 APC 对肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 的启动 [96]。这些因素可能会导致非发炎或寒冷的前列腺癌肿瘤免疫微环境 (TIME) 的演变,并影响

对 ICI 治疗的反应 [97, 98]。遗传畸变的增加增强了 AAb 的多样性,已被证明可以改善对 ICI 治疗的反应 [99]。DNA 错配修复缺陷 [100-102] 和 DNA 损伤修复基因突变增加 [103],被发现具有更高的 TMB 和对 ICI 治疗更强的反应。同样,据报道,由于双等位基因 CDK12 失活而导致基因融合增加的晚期前列腺癌患者的新抗原负担增加,可能会从免疫治疗中受益 [104]。此外,观察到原发性和转移性前列腺癌的 MHC I 表达低,甚至完全丧失,而 MHC I 对于肿瘤细胞表面新抗原呈递以供 CD8+ 细胞毒性 T 细胞识别至关重要,与前列腺癌预后不良和治疗耐药性相关[105-107]。

考虑到越来越多的基于单克隆抗体的免疫治疗药物被批准用于癌症治疗,体液抗肿瘤反应的重要性常常被忽视。大多数治疗性癌症疫苗旨在产生癌症特异性细胞毒性 CD8+ T 淋巴细胞 (CTL),这些细胞可以在识别特定 TAA 后识别并杀死癌细胞。这种识别是由 CTL 的 T 细胞受体与癌细胞表面 MHC I 分子上的 TAA 表位结合介导的,通过包括脱颗粒和细胞凋亡在内的多种途径诱导癌细胞死亡 [108]。癌症疫苗接种还可以利用抗体介导的细胞毒机制来有效防止肿瘤生长。

抗癌体液免疫反应激活的抗体可以特异性地与癌细胞结合,并通过抗体介导的细胞毒性 (ADCC)、抗体介导的细胞吞噬作用 (ADCP) 或补体依赖性细胞毒性 (CDC) 触发癌细胞的消除 (图3)[109]。与暴露在癌细胞表面的 TAA 表位结合的抗体可以通过其 Fc 受体被先天免疫细胞识别,包括自然杀伤 (NK) 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,这些细胞通过 ADCC 诱导细胞裂解,或通过吞噬作用诱导细胞裂解。ADCP。巨噬细胞诱导 ADCP 主要是通过 FcγRIIa/CD32a 受体与肿瘤细胞上的抗体结合介导的[110]。同时,NK 细胞的 ADCC 高度依赖于 FcγRIIIa/CD16a 受体 [111, 112]。在 CDC,抗体直接杀死

前列腺癌自身抗体

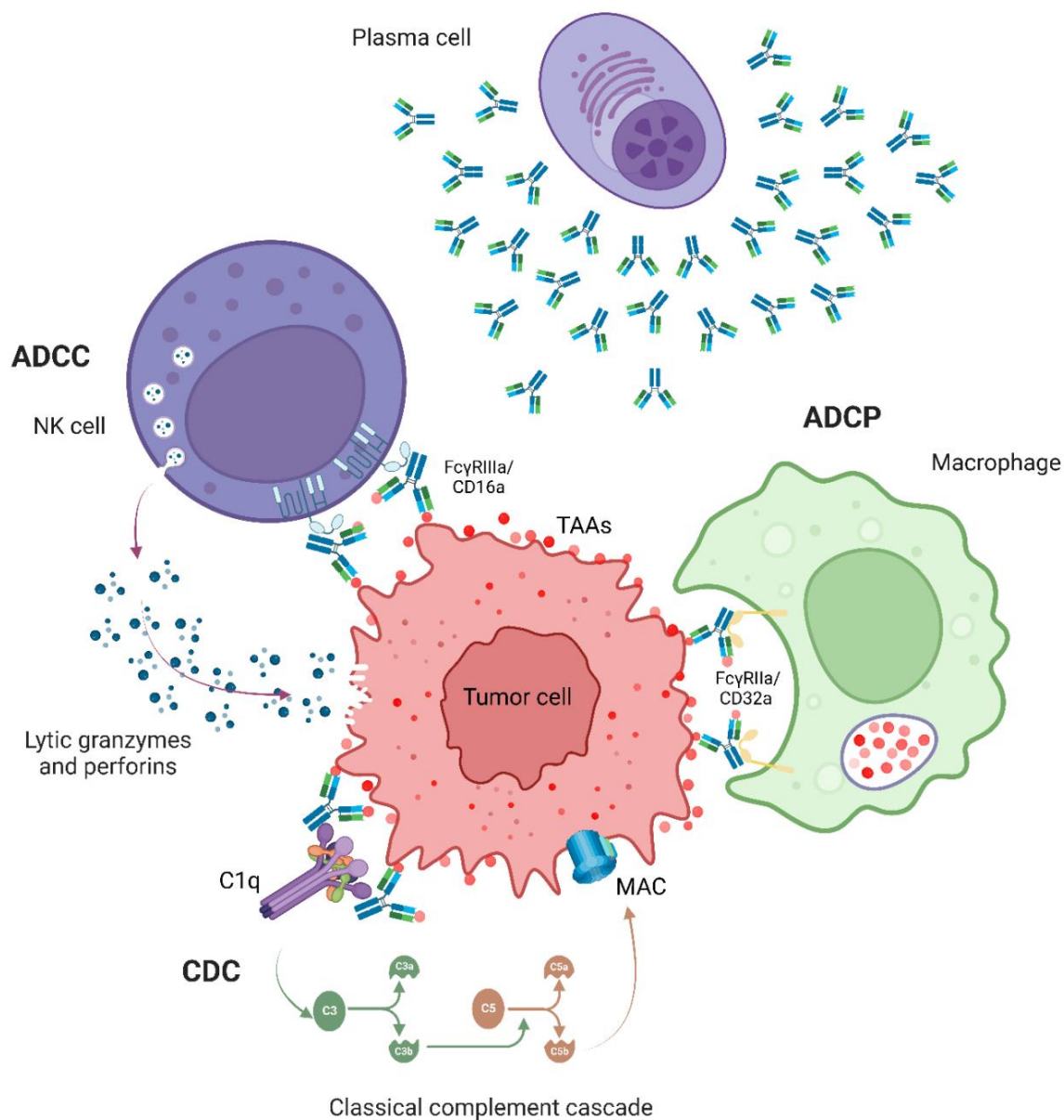


图 3. 抗体介导的针对肿瘤细胞的细胞毒机制。AAb 与肿瘤细胞上的 TAA 结合,通过先天免疫细胞上的 Fc 受体 (FcR) 发出信号,诱导巨噬细胞对肿瘤细胞的抗体依赖性细胞吞噬作用 (ADCP),主要通过 FcγRIIIa/CD32a 受体或抗体结合来介导通过与 NK 细胞上的 FcγRIIIa/CD16a 受体结合而产生依赖性细胞毒性 (ADCC)。在补体依赖性细胞毒性 (CDC) 中,抗体通过激活补体级联诱导肿瘤细胞的直接破坏,从而导致膜攻击复合物 (MAC) 的形成,从而穿透肿瘤细胞膜 (图由作者使用 Biorender 创建)。

通过激活补体级联来攻击癌细胞,从而形成膜攻击复合物 (MAC),通过溶细胞孔穿透癌细胞膜,诱导其死亡。这种疫苗诱导的抗体介导的抗肿瘤反应,如细胞反应,是抗原特异性的并且

提供持久的长期适应性免疫记忆[113]。疫苗还可以启动免疫系统,诱导抗原扩散或抗原级联,这是一种疫苗介导的肿瘤细胞裂解使免疫系统暴露于额外 TAA 的现象,导致针对非靶向 TAA 的免疫反应

前列腺癌自身抗体

通过疫苗[114]。治疗性前列腺癌疫苗也是特别有前途的治疗选择,因为前列腺癌比大多数其他癌症生长得慢,这使得患者治疗停止很长时间后仍能产生长期的靶向细胞和体液免疫反应[115, 116]。

治疗性疫苗通常针对的前列腺癌 TAA 包括 PSA、PSMA 和前列腺酸性磷酸酶 (PAP)。目前,sipuleucel-T 是 FDA 根据 III 期试验结果于 2010 年批准的唯一治疗性癌症疫苗 [117]。该疫苗采用自体外周血单核细胞 (PBMC),包括 APC,已用 PAP-粒细胞-巨噬细胞集落刺激 (GM-CSF) 重组融合蛋白离体激活。PROSTVAC-VF 疫苗是一种重组牛痘和禽痘病毒疫苗,旨在针对 PSA 和 T 细胞共刺激分子三联体。然而,该疫苗作为单药在无症状或症状轻微的 mCRPC 患者中进行的 III 期试验[118]因未能达到主要总体生存终点而被终止[118]。同样,PSMA-VRP (一种基于减毒委内瑞拉马脑炎甲病毒的 PSMA 靶向疫苗)在 I 期临床试验中显示出良好的耐受性,但它没有引起患者细胞反应,仅引起微弱的体液反应 [119]。

这些疫苗的有限功效鼓励了针对新型免疫原性 TAA 的疫苗的持续开发。例如,MVA-brachyury-TRICOM 是一种基于改良痘苗安卡拉 (MVA) 载体的疫苗,旨在针对 brachyury,一种已知介导上皮间质食糜转化的转录因子 [120]。在另一种方法中,从患者肿瘤样本的基因组测序中鉴定出与 MHC I 类具有强预测结合亲和力的高表达新抗原,被选为个性化基因组治疗性肽疫苗 (PGV-001) 的靶标[121]。其中几种前列腺癌疫苗正在临床试验中进行评估,无论是作为单一药物还是与其他治疗组合,例如雄激素剥夺疗法、多西紫杉醇化疗、放射疗法和免疫疗法[122-124]。

人们采取了不同的方法来寻找能够刺激强烈抗体反应的新型免疫治疗靶点。一种策略涉及探测前列腺癌中鉴定的 TAA,寻找预计能结合 MHC I 分子的免疫原性肽序列。

Arredouani 等人使用前列腺癌和正常前列腺组织的微阵列分析,然后进行 RT-PCR 验证。[125],在 TAA 的顶级基因中发现了单向同源物 2 (SIM2),这些基因在前列腺癌中的表达存在差异性升高。与对照组相比,通过 ELISA 检测到前列腺癌患者血清中 SIM2 AAb 的水平显着更高,表明对 SIM2 的 TAA 具有免疫反应性。

通过使用多种算法预测,SIM2 蛋白内潜在的 HLA-A2.1 (MHC I 类)限制性表位进一步显示可使用 T2 细胞系结合并稳定人类 HLA-A2.1,并诱导 SIM2 特异性 CTL 反应用于免疫转基因 HLA-A2.1 小鼠 [125]。结果显示,恶性前列腺癌组织中 SIM2 过度表达、前列腺癌患者血清中 SIM2 AAb 的检测,以及 SIM2 衍生肽在人源化 A2.1 转基因小鼠中诱导 MHC I 限制性细胞免疫反应,这些结果支持了一种鉴定新的策略前列腺癌 TAA 通过检测 AAb 进行免疫治疗。

AAb 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中对抗补体因子 H (CFH) 的作用证明了 AAb 的一种治疗用途。CFH 通过与补体 C3b 结合,防止其沉积在细胞表面形成细胞裂解性 MAC,从而保护宿主细胞免遭破坏[126]。Bushey 等人基于 CFH 抗体可能增强抗肿瘤活性,因为在早期患者中检测到的针对 CFH 的 AAb 水平显着高于晚期 NSCLC 患者,Bushey 等人从表达高水平的患者中分离出 B 细胞亲和力 CFH AAb。然后,他们通过 RT-PCR 扩增编码 CFH 特异性抗体重链和轻链可变区的 cDNA,以产生重组抗体 [127]。其中一种重组 CFH 抗体被证明可以引起补体激活,刺激过敏毒素的释放,促进 CDC,并抑制体内肿瘤生长

[127]。在前列腺癌中,BPH 活检组织中补体 C1q 表达较高

患者与前列腺癌的后续发展显着相关[128]。

使用AAb通过激活CDC来增强基于mAb的针对肿瘤细胞的免疫疗法或刺激前列腺癌中持久的适应性抗肿瘤免疫反应仍有待探索 [129]。ICI 治疗癌症的前景良好的研究也揭示了 ICI 治疗后 AAb 的发展与更好的生存和改善的治疗反应之间的关系 [130]。在某些情况下,ICI 后较高的 AAb 循环水平与较少的器官特异性免疫相关不良事件相关 [131, 132],这进一步表明 AAb 可能作为疾病管理和免疫反应的独特生物标志物。

AAb 的另一种治疗用途是通过选择 AAb 对抗凋亡抑制剂 (IAP) 蛋白来治疗癌症 [133]。IAP 蛋白通过抑制半胱天冬酶而发挥重要作用,帮助癌细胞逃避凋亡、逃避免疫监视和在细胞毒性治疗中存活[133]。IAP 蛋白包括生存素、细胞凋亡蛋白抑制剂 1 (CIAP1/BIRC2)、细胞凋亡蛋白抑制剂 2 (CIAP2/BIRC3) 和 X 染色体连锁 IAP (XIAP),在多种恶性肿瘤 (包括前列腺癌)中通常表达上调癌症[134]。在癌症患者 (包括黑色素瘤和结直肠癌)的血清中经常检测到针对多种 IAP 蛋白 (包括黑色素瘤凋亡抑制蛋白 (ML-IAP) 和生存素) 的 AAb,这表明 IAP [133-136] 具有 TAA 的功能并且可能成为通过基于抗原的疫苗接种进行癌症免疫治疗的潜在靶标[137, 138]。使用存活蛋白衍生的抗原肽对尿路上皮癌 [139]和口腔癌[140]癌症患者进行疫苗接种的期试验显示,肽特异性CTL水平增加,且没有不良副作用,甚至减少了个体患者的肿瘤体积。在另一种方法中,鼠伤寒沙门氏菌

(SL7207) 用于在同基因神经母细胞瘤小鼠模型中递送编码生存素 TAA 的口服 DNA 疫苗。作为预防措施的疫苗递送诱导了细胞毒性 CD8+

T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应使肿瘤体积、重量和转移进展减少 48-52%。

DNA 疫苗的治疗性疫苗接种消除了一半以上免疫小鼠的神经母细胞瘤,并减少了肿瘤

其余小鼠的生长量增加了 80% [141]。是否可以通过基于抗原的疫苗接种来鉴定和开发针对富含前列腺肿瘤的 IAP 的 TAA 的 AAb 并开发用于癌症免疫治疗的可行性仍有待探索。

概括

前列腺癌给临床医生带来了独特的挑战,因为在没有临床检查、实验室检测和侵入性成像的情况下,很难检测到疾病并提供预后。虽然随着时间的推移,PSA 仍然是一种优秀的筛查诊断标志物,但其诊断和预后能力仍然有限。然而,在 PSA 不足的情况下,针对前列腺癌的富含 TAA 的 AAb 可能是改善临床结果的关键。检测AAb,特别是前列腺癌特异性AAb,无论是单独的还是作为一组,都提供了诊断前列腺癌的改进方法,有助于疾病进展的预后,并有助于设计新的治疗方式。需要进一步的研究来阐明绝大多数这些抗体的临床应用的真正潜力,但改善前列腺癌结果的前景令人难以置信。

致谢

这项工作得到了健康科学制服服务大学 (HU0001-20-2-0032) 的资助。

利益冲突披露

没有任何。

通讯地址 :Henry 前列腺疾病研究中心 (CPDR) Shyh-Han Tan 博士

M.杰克逊促进基金会
军事医学,6720 A Rockledge Dr. Suite 300,贝塞斯达,MD 20817, 美国.电话:240-694-4949;电子邮件: Stan@cpdr.org

参考

[1] Siegel RL,Miller KD,Fuchs HE 和 Jemal A. 癌症统计,2022 年。CA Cancer J Clin 2022; 72:7-33。
[2] Tsodikov A,Gulati R,Heijnsdijk EAM,Pinsky PF, 莫斯 SM,邱 S,德卡瓦略 TM,Hugosson J, Berg CD,Auvinen A,Andriole GL,Roobol MJ, 克劳福德 ED,内伦 V,科维亚特科斯基 M,扎帕

前列腺癌自身抗体

M,Lujan M,Villers A,Feuer EJ,de Koning HJ,Mariotto AB 和 Etzioni R.协调 ERSPC 和 PLCO 试验中筛查对前列腺癌死亡率的影响。安实习医生

2017年; 167:449-455。

[3] Fleshner K,Carlsson SV 和 Roobol MJ. USPSTF PSA 筛查建议对美国前列腺癌发病模式的影响。国家泌尿外科杂志 2017; 14:26-37。

[4] 美国预防服务工作组,格罗斯曼 DC,库里 SJ,欧文斯 DK,比宾斯-多明戈 K,考伊 AB,戴维森 KW,杜本尼 CA,埃贝尔 M,埃普林 JW Jr,肯珀 AR,克里斯特 AH,库比克 M,兰德菲尔德 CS,曼吉奥内 CM,西尔弗斯坦 M,西蒙MA,Siu AL 和 Tseng CW.前列腺癌筛查:美国预防服务工作组建议声明。美国医学会杂志 2018; 319:1901-1913。

[5] Anderson BB,Oberlin DT,Razmaria AA,Choy B,Zagaja GP,Shalhav AL,Meeks JJ,Yang XJ,Pan er GP 和 Eggener SE.对于当代 Gleason 评分 6 分的前列腺癌,前列腺外扩展极为罕见。欧洲尿毒症 2017; 72:455-460。

[6] Aladwani M,Lophatananon A,Ollier W 和 Muir K.初级保健环境中使用的前列腺癌预测模型:系统评价。 2020 年 BMJ 公开赛; 10:e034661。

[7] Klein RJ,Halden C,Gupta A,Savage CJ,Dahlin A,Bjartell A,Manjer J,Scardino PT,Ulmert D,Wallstrom P,Vickers AJ 和 Lilja H.多种风险相关单核苷酸多态性与前列腺的评估-基线特异性抗原可预测未筛查男性的前列腺癌。欧洲尿毒症 2012; 61:471-477。

[8] Chatterjee N,Wheeler B,Sampson J,Hartge P,Chanock SJ 和 Park JH.基于全基因组关联研究的多基因分析来预测风险预测的性能。

纳特·热内特 2013; 45:400-405,405e1-3。

[9] Cucchiara V,Cooperberg MR,Dall Era M,Lin DW,Montorsi F,Schalken JA 和 Evans CP.前列腺癌决策中的基因组标记。 2018 年欧洲尿毒症; 73:572-582。

[10] Carroll PR,Parsons JK,Andriole G,Bahnson RR,Castle EP,Catalona WJ,Dahl DM,Davis JW,Epstein JI,Etzioni RB,Farrington T,Hem street GP 3rd,Kawachi MH,Kim S,Lange PH、 Loughlin KR,Lowrance W,Maroni P,Mohler J,Morgan TM,Moses KA,Nadler RB,Poch M,Scales C、Shaneyfelt TM,Smaldone MC,Sonn G,Sprenkle P、Vickers AJ,Wake R,Shead DA 和 Freedman-卡斯DA. NCCN 指南展望:前列腺癌早期检测,2016 版。国家计算机科学杂志,2016; 14:509-519。

[11] Vince RA Jr,Jiang R,Qi J,Tosoian JJ,Takele R,冯风云,林塞尔 S,约翰逊 A,谢蒂 S,赫利尔 P,米勒 DC,乔治 A,加尼 K,孙 F,塞莫尔 M,德斯 RT,杰克逊 WC,施佩尔 M、

Spratt DE 和 Morgan TM.在一项前瞻性全州合作中,破译活检测试对局限性前列腺癌临床结果的影响。前列腺癌 前列腺疾病 2022; 25:677-683。

[12] Cullen J,Rosner IL,Brand TC,Zhang N,Tsiatis AC,Moncur J,Ali A,Chen Y,Knezevic D,Mad dala T,Lawrence HJ、Febbo PG,Srivastava S,Sesterhenn IA 和 McLeod DG.基于活检的 17 基因前列腺基因组评分可预测临床低风险和中风险前列腺癌的不同种族男性人群中根治性前列腺切除术和不良手术病理学后的复发情况。欧洲尿毒症 2015; 68:123-131。

[13] Cooperberg MR,Simko JP,Cowan JE,Reid JE,Djalilvand A,Bhatnagar S,Gutin A,Lanchbury JS,Swanson GP、Stone S 和 Carroll PR.验证细胞周期进展基因组以改善当代前列腺切除术队列中的风险分层。临床肿瘤学杂志,2013; 31:1428-1434。

[14] 曲峰,谢伟,中林 M,张 H,Jeong SH,王 X,Komura K,Sweeney CJ,Sartor O,Lee GM 和 Kantoff PW. AR-V7 协会

血液中前列腺特异性抗原 RNA 水平与醋酸阿比特龙和恩杂鲁胺治疗前列腺癌男性的疗效。临床癌症研究,2017; 23:726-734。

[15] Mateo J,Carreira S,Sandhu S,Miranda S,Mossop H,Perez-Lopez R,Nava Rodrigues D,Robinson D,Omlin A、Tunari N,Boysen G,Porta N,Flohr P,Gillman A、Figueiredo I, Paulding C, Seed G, Jain S, Ralph C, Protheroe A, Hussain S, Jones R, Elliott T, McGovern U, Bi anchini D, Goodall J, Zafeiriou Z, Williamson CT, Ferraldeschi R, Riisnaes R, Ebbs B, Fowler G、Roda D,Yuan W,Wu YM,Cao X,Brough R,Pemberton H、A Hern R,Swain A,Kunju LP,Eeles R,Attard G, Lord CJ、Ashworth A,Rubin MA,Knudsen KE、Feng FY、Chinnaiyan AM,Hall E 和 de Bono JS. DNA 修复缺陷和奥拉帕尼在转移性前列腺癌中的作用。新英格兰医学杂志, 2015; 373:1697-1708。

[16] Cheng HH,Pritchard CC,Boyd T,Nelson PS 和 Montgomery B.铂敏感转移性去势抵抗性前列腺癌中 BRCA2 的双等位基因失活。欧洲尿毒症 2016; 69:992-995。

[17] Pinto F,Totaro A,Palermo G,Calarco A,Sacco E,D Addressi A,Racioppi M,Valentini A,Gui B 和 Bassi P.前列腺癌分期中的成像:目前的作用和未来的前景。乌罗尔国际 2012; 88:125-136。

[18] Pardoll D. 免疫系统将肿瘤视为外来肿瘤还是自身肿瘤?免疫学年鉴 2003; 21:807-839。

[19] Apostolopoulos V,Pouniotis DS,van Maanen PJ、Andriessen RW,Lodding J,Xing PX,McKen see IF、Loveland BE 和 Pietersz GA.交货或

前列腺癌自身抗体

使用穿透蛋白将肿瘤相关抗原结合到抗原呈递细胞上可诱导有效的免疫反应。疫苗 2006； 24:3191-3202.

[20] Hayakawa K,Asano M,Shinton SA,Gui M,All man D, Stewart CL,Silver J 和 Hardy RR。天然自身反应性 B 细胞的阳性选择。科学1999； 285:113-116。

[21] Batista FD,Iber D 和 Neuberger MS。 B 细胞在突触形成后从靶细胞获取抗原。自然2001； 411:489-494。

[22] Goodnow CC,Sprent J,Fazekas de St Groth B 和 Vinuesa CG。自我耐受和自身免疫的细胞和遗传机制。自然2005； 435:590-597。

[23] Wardemann H 和 Nussenzweig MC。人类 B 细胞自我耐受。高级免疫学2007； 95:83-110。

[24] 罗斯 NR。分子拟态和克隆删除:焕然一新。理论生物学杂志， 2015； 375:71-76.

[25] Ding C和Yan J。自身反应性B细胞的调节:检查点和激活。 Arch Immu nol Ther Exp (Warsz) 2007； 55:83-89。

[26] 伯内特 DL,里德 JH,基督 D 和古德诺 CC。克隆救赎和克隆无能作为平衡 B 细胞耐受性和免疫。免疫学修订版 2019； 292:61-75。

[27] Zikherman J,Parameswaran R 和 Weiss A。内源性抗原调节初始 B 细胞而非 T 细胞的反应性。自然 2012年； 489:160-164。

[28] Kim HJ, Verbinen B, Tang X, Lu L 和 Cantor H. CD8(+) 调节性 T 细胞对滤泡 T 辅助细胞的抑制对于自我耐受至关重要。自然2010； 467:328-332。

[29] Alvarez Arias DA,Kim HJ,Zhou P,Holderried TA,Wang X, Dranoff G 和 Cantor H。CD8+ Treg 活性的破坏导致滤泡辅助 T 细胞的扩增并增强抗肿瘤免疫。癌症免疫研究2014； 2:207-216。

[30] Bei R,Masuelli L,Palumbo C,Modesti M 和 Modesti A。癌症和自身免疫性疾病患者共有-一个共同的自身抗体库:诱导炎症和对肿瘤生长的影响。癌症快报2009； 281:8-23。

[31] Shiku H,Takahashi T,Resnick LA,Oettgen HF 和 Old LJ。人类恶性黑色素瘤的细胞表面抗原。三。识别具有不寻常特征的自身抗体。实验医学杂志 1977； 145:784-789。

[32] Scanlan MJ,Chen YT,Williamson B,Gure AO,Stockert E, Gordan JD,Tureci O,Sahin U,Pfreundschuh M 和 Old LJ。表征被自体抗体识别的人类结肠癌抗原。国际癌症杂志 1998； 76:652-658。

[33] Konstandoulakis MM,Syrgios KN,Leandros M, Charalabopoulos A,Manouras A 和 Golematis BC。血清中的自身抗体胃癌患者:其预后的重要性。杂交瘤1998； 17:431-435。

[34] Fernandez Madrid F。乳腺癌血清中的自身抗体:肿瘤发生的候选生物标志物和报告者。癌症快报2005； 230:187-198。

[35] Grossman HB,Wedemeyer G 和 Stein J. Au 人类膀胱癌同源抗体。癌症免疫学1988； 26:269-272.

[36] Mintz PJ,Kim J,Do KA,Wang X,Zinner RG,Cristofanilli M, Arap MA,Hong WK,Troncoso P,Logothetis CJ, Pasqualini R 和 Arap W。对癌症患者的循环抗体库进行指纹识别。国家生物技术2003； 21:57-63。

[37] Soussi T. 各种癌症患者血清中的 p53 抗体:综述。癌症研究 2000； 60:1777-1788。

[38] Nanami T,Hoshino I,Shiratori F,Yajima S,Os Hima Y, Suzuki T,Ito M,Hiwasa T,Kuwajima A 和 Shimada H。血清 RalA 和 RalA 的存在 1833 名各种癌症患者的血清 p53 自身抗体。国际临床肿瘤杂志 2022； 27:72-76。

[39] Lu H,Goodell V,Disis ML。针对肿瘤相关抗原的体液免疫作为癌症早期诊断的潜在生物标志物。蛋白质组研究杂志,2008； 7:1388-1394。

[40] Potluri HK,Ng TL,Newton MA,Zhang J,Maher CA,Nelson PS 和 McNeel DG。前列腺癌患者的抗体分析揭示了疾病阶段之间抗体特征的差异。免疫其他癌症杂志,2020； 8: e001510。

[41] Casanova-Rooms I,Athie A,Boutros PC,Del Re M, Miyamoto DT,Paint KJ,Inn EM,Sow alsky AG,Stenzl A,Wyatt AW 和 Matthew J. 2013-2014。对血液液体活检进行定量和定性分析,为前列腺癌的临床决策提供信息。 2021 年欧洲尿毒症； 79:762-771。

[42] Leidinger P,Keller A,Milchram L,Harz C,Hart M,Werth A, Lenhof HP,Weinhausel A,Keck B,Wullich B,Ludwig N 和 Meese E。自身抗体签名与 PSA 水平的组合可实现高度准确区分前列腺癌患者和良性前列腺增生患者的血液。《公共图书馆一号》2015 年； 10:e0128235。

[43] Sanchez TW,张G,李J,戴L,Mirshahidi S,Wall NR,Yates C, Wilson C, Montgomery S,Zhang JY和Casiano CA。患有前列腺癌的非裔美国男性的免疫血清蛋白组学分析:自身抗体的证据

前列腺癌自身抗体

对糖酵解和纤溶酶原相关蛋白的反应。分子细胞蛋白质组学 2016; 15:3564-3580。

[44] Lastwika KJ,Kargl J,Zhang Y,Zhu X,Lo E,Shel ley D,Ladd JJ,Wu W,Kinahan P,Pipavath SNJ,Randolph TW、Shipley M,Lampe PD 和 Houghton AM。肿瘤源性自身抗体可识别恶性肺结节。 Am J Respir Crit Care Med 2019; 199:1257-1266。

[45] Wang X, Yu J, Sreekumar A, Varambally S, Shen R, Giacherio D, Mehra R, Montie JE, Pienta KJ, Sanda MG, Kantoff PW, Rubin MA, Wei JT, Ghosh D 和 Chinnaiyan AM。自身抗体在前列腺癌中具有标志性特征。新英格兰医学杂志2005; 353:1224–1235。

[46] Mintz PJ,Rietz AC,Cardo-Vila M,Ozawa MG,Dondossola E,Do KA,Kim J,Truncoso P,Logo thetis CJ,Sidman RL,Pasqualini R 和 Arap W。人类前列腺癌中自身抗体特征的发现和水平随访。美国国家科学院院刊,2015; 112:2515-2520。

[47] Fossa A,Berner A,Fossa SD,Hernes E,Gaudernack G 和 Smeland EB。前列腺癌中的 NY-ESO-1 蛋白表达和体液免疫反应。前列腺2004; 59:440-447。

[48] Yadav S,Kashaninejad N,Masud MK,Yamau chi Y,Nguyen NT 和 Shiddiky MJA。自身抗体作为诊断和预后癌症生物标志物 :检测技术和方法。博森生物电子2019; 139:111315。

[49] Hardouin J,Lasserre JP,Sylvius L,Joubert Caron R 和 Caron M。癌症免疫组学：从血清学蛋白质组分析到多重亲和蛋白分析。安纽约学术科学 2007; 1107:223-230。

[50] Ummanni R,Duscharla D,Barett C,Venz S,Schlomm T、Heinzer H,Walther R,Bokemeyer C,Brummendorf TH、Murthy PV 和 Balabanov S。前列腺癌相关自身抗体血清中抗肿瘤相关抗原作为潜在的新生物标志物。蛋白质组学杂志, 2015; 119:218-229。

[51] 戴琳,李健,邢明,桑切斯· TW,卡西亚诺· CA,张建勇。使用血清学蛋白质组分析来鉴定血清抗核磷蛋白 1 自身抗体作为欧洲裔美国人和非洲裔美国人前列腺癌患者的潜在生物标志物。前列腺2016; 76:1375-1386。

[52] Sahin U,Tureci O 和 Pfreundschuh M。人类肿瘤抗原的血清学鉴定。当前免疫学观点1997; 9:709-716。

[53] Alsoe L,Stacy JE,Fossa A,Funderud S,Brekke OH 和 Gaudernack G。通过自动化高通量过滤免疫筛选鉴定前列腺癌抗原。免疫学方法杂志,2008; 330:12-23。

[54] 杜阿尔特 JG 和布莱克本 JM。人类蛋白质微阵列的开发进展。蛋白质组学专家修订版 2017; 14:627-641。

[55] Creaney J,Dick IM,Musk AW,Olsen NJ 和 Robinson BW。恶性胸膜间皮瘤的免疫反应分析,用于诊断和预后生物标志物。生物标志物2016; 21:551-561。

[56] Stempfer R,Syed P,Vierlinger K,Pichler R,Meese E、Leidinger P,Ludwig N,Kriegner A,Nohammer C 和 Weinhausel A。肿瘤自动抗体筛选 :使用 SEREX 衍生抗原进行蛋白质微阵列的性能。BMC癌症2010; 10:627。

[57] Wandall HH,Blixt O,Tarp MA,Pedersen JW,Bennett EP、Mandel U,Ragupathi G,Livingston PO,Hollingsworth MA,Taylor-Papadimitriou J,Burchell J 和 Clausen H。癌症生物标志物由异常 O-糖肽表位的自身抗体特征定义。癌症研究2010; 70:1306-1313。

[58] 秦S,邱W,Ehrlich JR,Ferdinand AS,Richie JP,O Leary MP, Lee ML和Liu BC。开发 “反向捕获”自身抗体微阵列,用于抗原-自身抗体分析研究。蛋白质组学2006; 6:3199-3209。

[59] 博尔纳 S 和贝克尔 KF。反相蛋白阵列 - 临床使用活检中多种生物标志物的定量评估。微阵列 (巴塞尔)2015; 4:98-114。

[60] Ehrlich JR,Caiazzo RJ Jr,Qiu W,Tassinari OW,O Leary MP,Richie JP 和 Liu BC。用于前列腺癌血清自身抗体分析的原生 tigen “反向捕获”微阵列平台。蛋白质组学临床应用2007; 1:476-485。

[61] O Rourke DJ,DiJohnson DA,Caiazzo RJ Jr,Nel son JC、Ure D,O Leary MP,Richie JP 和 Liu BC。自身抗体特征作为生物标志物,可在血清前列腺特异性抗原增加的患者中区分前列腺癌和良性前列腺增生。临床化学学报2012; 413:561-567。

[62] Lee JR,Haddon DJ,Wand HE,Price JV,Diep VK,Hall DA、Petri M,Baechler EC,Balboni IM,Utz PJ 和 Wang SX。多重巨磁阻生物传感器微阵列可识别系统性红斑狼疮中干扰素相关的自身抗体。科学报告2016; 6:27623。

[63] 徐L,李JR,郝S,凌XB,布鲁克斯JD,王SX和Gambhir SS。使用磁纳米传感器测定血清循环自身抗体改进前列腺癌的检测。《公共图书馆一号》2019 年; 14:e0221051。

[64] Pashchenko O,Shelby T,Banerjee T 和 San tra S。用于传染病诊断的光学、电化学、磁性和比色护理点生物传感器的比较。ACS 感染性疾病 2018; 4:1162-1178。

前列腺癌自身抗体

[65] Song HY, Wong TI, Sadovoy A, Wu L, Bai P, Deng J, Guo S, Wang Y, Knoll W and Zhou X. 压印金二维纳米阵列,通过等离激元激发量子点进行高灵敏且方便的 PSA 检测.实验室芯片2015; 15:253-263。

[66] Zhang Y, Guo Y, Xianyu Y, Chen W, Zhao Y and Jiang X. Nanomaterials for ultrasensitive protein detection. Adv Mater 2013; 25: 3802-3819.

[67] Ying Z, Feng L, Ji D, Zhang Y, Chen W, Dai Y, Janyasupab M, Li X, Wen W and Liu CC. 基于 MoS₂ 的纳米混合体的相位调节传感机制用于护理点前列腺癌诊断.小2020; 16:e2000307。

[68] Wang Y, Zhao J, Zhu Y, Dong S, Liu Y, Sun Y, Qian L, Yang W and Cao Z. 纳米棒阵列在微流控芯片上的整体集成,用于快速、灵敏的一步免疫测定。微系统纳米工程 2021; 7:65。

[69] Panneer Selvam A, Prasad S, Barrett TW 和 Kazmierczak SC. 用于快速、超灵敏检测前列腺特异性抗原的电纳米井诊断传感器。纳米医学 (伦敦)2015; 10:2527-2536。

[70] Liao Z, Wang J, Zhang P, Zhang Y, Miao Y, Gao S, Deng Y 和 Geng L. 用于多重检测的微流控芯片集成电子生物传感器的最新进展。博森生物电子2018; 121:272-280。

[71] 林YH, 吴CC, 彭YS, 吴CW, 张YT, 张KP. 使用微流控芯片检测唾液中的抗 p53 自身抗体,以快速筛查口腔癌。RSC 高级2018; 8:15513-15521。

[72] Chikkaveeraiah BV, Mani V, Patel V, Gutkind JS 和 Rusling JF. 微流控电化学免疫阵列用于超灵敏检测血清中两种癌症生物标志物蛋白。生物传感器生物电子2011; 26:4477-4483。

[73] Sreekumar A, Laxman B, Rhodes DR, Bhagavathula S, Harwood J, Giacherio D, Ghosh D, Sanda MG, Rubin MA 和 Chinnaiyan AM. 胡道德对α-甲基酰基辅酶A消旋酶和前列腺癌的免疫反应.国家癌症研究所杂志,2004; 96: 834-843。

[74] Mohsenzadegan M, Saebi F, Yazdani M, Abol hasani M, Saemi N, Jahanbani F 和 Farajol lahi MM. 在前列腺癌患者中可以追踪到针对前列腺蛋白中表达的新基因的自身抗体.生物标志医学2018; 12:1125-1138。

[75] Bradley SV, Oravec-Wilson KI, Bougeard G, Mizukami I, Li L, Munaco AJ, Sreekumar A, Corradetti MN, Chinnaiyan AM, Sanda MG 和 Ross TS. 亨廷顿蛋白相互作用蛋白 1 的血清抗体:前列腺癌的新血液检测.癌症研究2005; 65: 4126-4

[76] Rastogi A, Ali A, Tan SH, Banerjee S, Chen Y, 卡伦·J, 泽维尔·CP, 穆罕默德·AA, 拉文德拉 nath L, Srivastav J, Young D, Sesterhenn IA, Kagan J, Srivastava S, McLeod DG, Rosner IL, Petrovics G, Dobi A, Srivastava S 和 Srinivasan A. 前列腺癌中致癌 ERG 蛋白的自身抗体:潜在用途使用 C-MYC, AMACR 和 HERV-K Gag 进行联合诊断和预后.基因癌症2016; 7:394-413。

[77] 罗杰, 查S, 盖奇WR, 邓恩TA, 希克斯JL, 本内特CJ, 尤因CM, 普拉茨EA, 费迪南德斯S, 万德斯RJ, 特伦特JM, 艾萨克斯WB 和 德马尔佐AM. α-甲基酰基-辅酶A消旋酶:前列腺癌的新分子标记.癌症研究2002; 62:2220-2226。

[78] Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, Varambally S, Barrette TR, Sanda MG, Pienta KJ, Ghosh D 和 Chinnaiyan AM. α-甲基酰基辅酶A消旋酶作为前列腺癌的组织生物标志物.美国医学会杂志 2002; 287:1662-1670。

[79] Jiang Z, Woda BA, Rock KL, Xu Y, Savas L, Khan A, Pihan G, Cai F, Babcook JS, Rathanaswami P, Reed SG, Xu J 和 Fanger GR. P504S:一种用于检测前列腺癌的新分子标记.美国外科病理学杂志 2001; 25:1397-1404。

[80] Rao DS, Hyun TS, Kumar PD, Mizukami IF, Rubin MA, Lucas PC, Sanda MG 和 Ross TS. 亨廷顿蛋白相互作用蛋白 1 在前列腺癌和结肠癌中过度表达,对于细胞存活至关重要.临床投资杂志 2002; 110: 351-360。

[81] Mohsenzadegan M, Madjd Z, Asgari M, Abol hasani M, Shekarabi M, Taeb J 和 Sharif Tabrizi A. NGEF 表达降低与高级别前列腺癌相关:组织微阵列分析.癌症免疫学杂志 2013; 62:1609-1618。

[82] 马克思 A, 库普曼 L, 霍夫迈耶 D, 布斯切克 F, 胡贝-马格 C, 斯图尔 S, 艾肯瑙尔 T, 克劳迪茨 TS, 维尔恰克 W, 西蒙 R, 索特 G, 伊兹比基 JR, 胡兰 H, 海因泽 H, 格雷芬 M, Haese A, Schlomm T, Bernreuther C, Lebok P 和 Bonk S. anoctamin 7 (ANO7) 表达减少是前列腺癌预后不良的有力且独立的预测因子.癌症生物医学 2021; 18:245-255。

[83] Furusato B, Tan SH, Young D, Dobi A, Sun C, Mohamed AA, Thangapazham R, Chen Y, Mc Master G, Sreenath T, Petrovics G, McLeod DG, Srivastava S 和 Sesterhenn IA. 前列腺癌中的 ERG 癌蛋白表达:ERG 阳性肿瘤细胞的克隆进展和基于 ERG 分层的潜力.前列腺癌前列腺癌疾病2010; 13:228-237。

[84] 戴琳, 李杰, 奥尔特加·R, 钱文, 卡西亚诺·CA, 张建勇. 前列腺癌对一组肿瘤相关抗原中的细胞周期蛋白 B1 产生优先的自身免疫反应.免疫研究杂志,2014; 2014:827827。

前列腺癌自身抗体

[85] Schipper M,Wang G,Giles N 和 Ohrnberger J。来自自身抗体特征的新型前列腺癌生物标志物。译Oncol 2015; 8:106-111。

[86] Massoner P,Lueking A,Goehler H,Hopfner A,Kowald A、Kugler KG,Amersdorfer P,Horninger W,Bartsch G、Schulz-Knappe P 和 Klocker H。用于发现前列腺癌特异性生物标志物的血清自身抗体。前列腺2012; 72:427-436。

[87] Schlick B,Massoner P,Lueking A,Charoentong P,Blattner M,Schaefer G,Marquart K,Theek C,Amersdorfer P、Zielinski D,Kirchner M,Trajanoski Z,Rubin MA,Mullner S,Schulz-Knappe P 和Klocker H. 血清自身抗体

前列腺癌患者的慢性前列腺炎。《公共图书馆一号》2016 年; 11:e0147739。

[88] Xie C,Kim HJ,Haw JG,Kalbasi A,Gardner BK,Li G,Rao J、Chia D,Liong M,Punzalan RR,Marks LS,Pantuck AJ,de la Taille A,Wang G,Mukouyama H 和Zeng G. 结合自身抗体和 PSA 的新型多重检测对于前列腺癌与非恶性病例的分类具有潜在影响。翻译医学杂志, 2011; 9:43。

[89] Reis BS,Jungbluth AA,Frosina D,Holz M,Ritter E、Nakayama E,Ishida T,Obata Y,Carver B,Scher H、Scardino PT,Slovin S,Subudhi SK,Reuter VE,Savage C,Allison JP,Melamed J,Jager E,Ritter G,Old LJ 和 Gnjatich S.前列腺癌进展与对人内源逆转录病毒 GAG 蛋白的体液免疫反应增加相关。临床癌症研究2013; 19:6112-6125。

[90] Chen WS,Haynes WA,Waitz R,Kamath K,Ve ga-Crespo A, Shrestha R,Zhang M,Foye A,Baselga Carretero I,Perez Garcilazo I,Zhang M,Zhao SG,Sjostrom M,Quigley DA, Chou J,Beer TM,Rettig M,Gleave M,Evans CP、Lara P,Chi KN,Reiter RE,Alumkal JJ,Ashworth A,Aggarwal R,Small EJ,Daugherty PS,Ribas A,Oh DY,Shon JC 和 Feng财年.晚期前列腺癌患者的自身抗体景观。临床癌症研究2020; 26:6204-6214。

[91] Fossa A,Alsoe L,Cramer R,Funderud S,Gaudernack G 和 Smeland EB.使用 cDNA 噬菌体表面展示对前列腺癌中表达的癌症/睾丸抗原进行血清学克隆。

癌症免疫学2004; 53:431-438。

[92] Haynes WA,Kamath K,Waitz R,Daugherty PS 和 Shon JC。基于蛋白质的免疫组范围

关联研究 (PIWAS)用于发现重要的疾病相关抗原。

前沿免疫学 2021; 12:625311。

[93] Johannet P,Liu W,Fenyo D,Wind-Rotolo M,Krogsgaard M,Mehnert JM,Weber JS,Zhong J 和 Osman I.基线血清自身抗体特征预测复发和毒性

接受辅助免疫检查点阻断的黑色素瘤患者。临床癌症研究 2022; 28:4121-4130。

[94] Alexandrov LB,Nik-Zainal S,Wedge DC,Aparicio SA、Behjati S,Biankin AV,Bignell GR,Bolli N,Borg A、Borresen-Dale AL,Boyault S,Bur khardt B,Butler AP、Caldas C,戴维斯 HR、德斯梅特 C、艾尔斯 R、艾峡湾 JE、福肯斯 JA、格里夫斯 M、细田 F、哈特 B、伊利西奇 T、伊姆博 S、伊姆林斯基 M、雅格 N、琼斯 DT、琼斯 D、纳普斯科格 S、库尔 M、Lakhani SR、Lopez-Otin C、Martin S、Munshi NC、Nakamura H、Northcott PA、Pajic M、Papaemmanuil E、Paradise A、Pearson JV、Bridge XS、Raine K、Ramakrishna M、Richardson AL、Richter J、Rosenstiel J [PubMed] Schlesner P,Schlesner M,Schumacher TN,Span PN、Teague JW,Totoki Y,Tutt AN,Valdes-Mas R,van Buuren MM,van Veer L,Vincent-Salomon A,Waddell N,Yates LR;澳大利亚胰腺癌基因组倡议; ICGC 乳腺癌联盟; ICGC MMML-Seq 联盟; ICGC PedBrain; [PubMed] Zucman-Rossi J,Futreal PA,McDermott U,Lichter P、Meyerson M,Grimmond SM,Siebert R,Campo E、Shibata T,Pfister SM,Campbell PJ 和 Stratton MR.人类癌症突变过程的特征。自然2013; 500:415-421。

[95] Lawrence MS,Stojanov P,Polak P,Kryukov GV,Cibulskis K,Sivachenko A,Carter SL,Stewart C,Mermel CH、Roberts SA,Kiezun A,Hammerman PS,McKenna A、Drier Y,Zou L,Ramos AH , Pugh TJ , Stransky N , Helman E , Kim J , Sougnez C , Ambrogio L , Nickerson E , Shefler E , Cortes ML , Auclair D , Saksena G , Voet D , Noble M , Di Cara D , Lin P , Lichtenstein L , Heiman DI , Fennell T , Imielinski M , Hernandez B , Hodis E , Baca S , Dulak AM , Lohr J , Landau DA , Wu CJ , Melendez-Zajgla J , Hidalgo-Miranda A , Koren A , McCarroll SA , Mora J , Crompton B , Onofrio R , Parkin M , Winckler W , Ardlie K , Gabriel SB , Roberts CWM , Biegel JA , Stegmaier K , Bass AJ , Garraway LA , Meyerson M , Golub TR , Gordenin DA , Sunyaev S , Lander ES 和 Getz G . 癌症中的突变异质性和寻找新的癌症相关基因。自然2013; 499: 214-2

[96] Strasner A 和 Karin M.免疫浸润和前列腺癌。前线Oncol 2015; 5:128。

[97] Sena LA,Fountain J,Isaacsson Velho P,Lim SJ,Wang H、Nizialek E,Rathi N,Nussenzweig R,Maughan BL,Velez MG,Ashkar R,Larson AC,Pritchard CC,Adra N,Bryce AH,Agarwal N,Par doll DM,Eshleman JR,Lotan TL 和 Antonara kis ES.肿瘤移码突变比例可预测错配修复缺陷型前列腺癌对免疫治疗的反应。肿瘤科医生 2021; 26:e270-e278。

前列腺癌自身抗体

[98] Subudhi SK,Vence L,Zhao H,Blando J,Yadav SS,Xiong Q、Reuben A,Aparicio A,Corn PG,Chapin BF,Pisters LL、Troncso P,Tidwell RS,Thall P,Wu CJ,Zhang J、Logothetis CL,Futreal A.Allison JP 和 Sharma P.前列腺癌患者伊匹单抗治疗后的新抗原反应、免疫相关性和良好结果。科学翻译医学2020; 12:eaz3577。

[99] Vitkin N,Nersesian S,Siemens DR 和 Koti M。前列腺癌的肿瘤免疫环境。前沿免疫学2019; 10:603。

[100] Nava Rodrigues D,Rescigno P,Liu D,Yuan W,Carreira S、Lambros MB,Seed G,Mateo J,Riis naes R,Mullane S、Margolis C,Miao D,Miran da S,Dolling D,Clarke M、2010-2011, Bertan C, Crespo M, Boysen G, Ferreira A, Sharp A, Figueiredo I, Keliher D, Aldubayan S, Burke KP, Sumanasurya S, Fontes MS, Bianchini D, Zafeiriou Z, Teixeira Mendes LS, Mouw K,Schweizer MT、Pritchard CC,Salipante S,Taplin ME,Beltran H,Rubin MA,Cieslik M,Robinson D,Heath E,Schultz N.Armenia J,Abida W,Scher H,Lord C,D Andrea A,Sawyers CL、Chinnaiyan AM,Alimonti A,Nelson PS,Drake CG,Allen EM 和 de Bono JS.免疫基因组分析将免疫学改变与前列腺癌的错配修复缺陷联系起来。临床投资杂志,2018; 128:4441-4

[101] Schweizer MT 和 Yu EY.用免疫疗法“匹配”“不匹配”修复缺陷的前列腺癌。临床癌症研究2020; 26:981-983。

[102] Ruiz de Porras V,Pardo JC,Notario L,Etxaniz O 和 Font A。免疫检查点抑制剂:转移性去势抵抗性前列腺癌的有前途的治疗选择?国际分子科学杂志2021; 22:4712。

[103] 范威尔佩 S,西姆尼卡 D,斯洛特比克 P,范 Ee T,Pamidimarri Naga S,戈里斯 MAJ,范德沃德 LL,苏丹 S,Koornstra RHT、范奥尔特 IM,Gerritsen WR,Kroeze LI,西蒙斯 M,范 Leenders GJLH,Binder M,de Vries IJM 和 Mehra N。同源重组修复缺陷型前列腺癌代表了一种免疫学上不同的亚型。肿瘤免疫学 2022; 11:2094133。

[104] 吴YM,Cieslik M,Lonigro RJ,Vats P,Reimers MA,曹X,Ning Y,Wang L,Kunju LP,de Sarkar N,Heath EI,Chou J,Feng FY,Nelson PS,de Bono JS,邹W,蒙哥马利B; PCF/SU2C国际前列腺癌梦之队; Robinson DR 和 Chinnaiyan AM。CDK12 失活说明了这一点

晚期前列腺癌的免疫原性类别。细胞2018; 173:1770-1782, e14。

[105] 卡雷特罗 FJ,德尔坎波 AB,弗洛雷斯-马丁 JF,门德斯 R,加西亚-洛佩斯 C,科扎尔 JM,亚当斯 V,沃德 S,卡布雷拉 T、鲁伊斯-卡贝洛 F,加里多 F

和 Aptsiauri N.人类前列腺癌中频繁的 HLA I 类改变:分子机制和临床相关性。癌症

免疫学杂志2016; 65:47-59。

[106] Blades RA,Keating PJ,McWilliam LJ,George NJ 和 Stern PL.前列腺癌中 HLA I 类表达缺失:对免疫治疗的影响。泌尿外科1995; 46:681-686;讨论686-687。

[107] Bander NH,Yao D,Liu H,Chen YT,Steiner M,Zucaro W 和 Moy P.前列腺癌中 MHC I 类和 II 类表达以及干扰素 α 和 γ 的调节。前列腺1997; 33:233-239。

[108] McKenzie B,Khazen R 和 Valitutti S. 希腊火、毒箭和蝎子炸弹:肿瘤细胞如何防御细胞毒性 T 淋巴细胞的围攻武器。前沿免疫学 2022; 13:894306。

[109] 阿尔马格罗·JC、丹尼尔斯·威尔斯·TR、佩雷斯·塔皮亚·SM 和佩尼切特·ML.癌症治疗抗体的设计和临床开发的进展和挑战。免疫前沿, 2017; 8:1751。

[110] 理查兹·JO、卡基·S、拉扎尔·GA、陈 H、Dang W 和 Desjarlais JR.优化抗体与 Fc γ RIIIa 的结合可增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用。摩尔癌症疗法2008; 7:2517-2527。

[111] Yeap WH,Wong KL,Shimasaki N,Teo EC,Quek JK,Yong HX,Diong CP,Bertoletti A,Linn YC 和 Wong SC.勘误表: CD16 对于人类单核细胞的抗体依赖性细胞毒性是不可或缺的。科学报告2017; 7:46202。

[112] Yeap WH,Wong KL,Shimasaki N,Teo EC,Quek JK,Yong HX,Diong CP,Bertoletti A,Linn YC 和 Wong SC。CD16 对于人类单核细胞的抗身体依赖性细胞毒性是必不可少的。科学报告2016; 6:34310。

[113] Huijbers EJM 和 Griffioen AW.癌症疫苗的复兴 迫切需要激活

体液免疫。人类疫苗免疫疗法 2017; 13:1112-1114。

[114] Gulley JL,Arlen PM,Bastian A,Morin S,Marte J,Beetham P,Tsang KY,Yokokawa J,Hodge JW,Menard C、Camphausen K,Coleman CN,Sulli van F,Steinberg SM,Schlom J 和 Dahut W。

将重组癌症疫苗与标准确定性放射治疗相结合,治疗局限性前列腺癌患者。临床癌症研究2005; 11:3353-3362。

[115] Friberg S 和 Mattson S. 关于人类恶性肿瘤的增长率:对医疗决策的影响。肿瘤外科杂志 1997; 65:284-297。

[116] Schlom J,Gulley JL 和 Arlen PM.癌症疫苗治疗的范式转变。实验生物医学 (梅伍德)2008; 233:522-534。

前列腺癌自身抗体

[117] Kantoff PW,Higano CS,Shore ND,Berger ER,Small EJ, Penson DF,Redfern CH,Ferrari AC,Dreicer R,Sims RB, Xu Y,Frohlich MW 和 Schellhammer PF; IMPACT 研究 人员。 Sipuleucel-T 免疫疗法治疗去势抵抗性前列腺癌。新英格兰 医学杂志,2010; 363:411-422。

[118] Gulley JL,Borre M,Vogelzang NJ,Ng S,Agarwal N, Parker CC,Pook DW,Rathenborg P,Flaig TW,Carles J, Saad F,Shore ND,Chen L,Heery CR,Gerritsen WR,Priou F,Langkilde NC,Novikov A 和 Kantoff PW。 II期试验 PROSTVAC 用于治疗无症状或症状轻微的转移性去势抵抗 性前列腺癌。临床肿瘤学杂志,2019; 37:1051-1061。

[119] Slovin SF,Kehoe M,Durso R,Fernandez C,Olson W, Gao JP,Israel R,Scher HI 和 Morris S。 在前列腺癌受试者中进行表达前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 的疫苗复制颗粒 (VRP) 的 I 期剂量递增试验。疫苗 2013; 31:943-949。

[120] Heery CR,Palena C,McMahon S,Donahue RN,Lepone LM,Grenga I,Dirmeier U,Cordes L,Marte J,Dahut W, Singh H,Madan RA,Fernando RI,Hamilton DH, Schlom J 和 Gulley JL。 针对转录因子 brachyury 的基于 TRICOM 的痘病毒疫苗的 I 期研究。临床癌症研究,2017; 23:6833-6845。

[121] Rubinsteyn A,Kodysh J,Hodes I,Mondet S,Aksoy BA, Finnigan JP,Bhardwaj N 和 Hammerbacher J。 PGV 001 新抗原疫苗试验的计算流程。免疫前沿, 2017; 8:1807。

[122] 雷德曼 JM,格利 JL 和马丹 RA。联合免疫疗法治疗前列腺癌。 乌罗尔Oncol 2017; 35:694-700。

[123] 柯林斯 JM、雷德曼 JM 和格利 JL。结合疫苗和免疫检查点抑制 剂来启动、扩大和促进有效的肿瘤免疫治疗。专家修订疫苗 2018; 17:697-705。

[124] Alarcon NO,Jaramillo M,Mansour HM 和 Sun B。治疗性癌 症疫苗-抗原发现和佐剂递送平台。制药学 2022; 14:1448。

[125] Arredouani MS,Lu B,Bhasin M,Eljanne M,Yue W, Mosquera JM,Bubley GJ,Li V,Rubin MA,Libermann TA 和 Sanda MG。鉴定 转录因子单一同源物 2 作为前列腺癌的潜在生物标志物和免 疫治疗靶点。临床癌症研究2009; 15:5794-5802。

[126] Ferreira VP,Pangburn MK 和 Cortes C。补体控制蛋白因子 H :好的、坏的和不足。分子免疫学2010; 47:2187-2197。

[127] Bushey RT,Moody MA,Nicely NL,Haynes BF,Alam SM, Keir ST,Bentley RC,Roy Choudhury K,Gottlin EB, Campa MJ,Liao HX 和 Patz EF Jr. 一种癌症治疗抗体,源自 单克隆抗体人类 B 细胞。细胞代表2016; 15:1505-1513。

[128] Stallone G,Netti GS,Cormio L,Castellano G,Infante B, Pontrelli P,Divella C,Selvaggio O,Spadaccino F,Ranieri E,Sanguedolce F,Pennella A,Gesualdo L,Carrieri G 和 Grandalia no G。 调制前列腺癌中 pentraxin-3 的补体激 活作用。 2020 年滑雪代表; 10:18400。

[129] Mamidi S,Hone S 和 Kirschfink M。癌症中的补体系统:肿瘤 破坏和促进之间的矛盾。免疫生物学 2017; 222:45-54。

[130] de Moel EC,Rozeman EA,Kapiteijn EH,Verdegaal EME, Grummels A,Bakker JA,Huizinga TWJ,Haanen JB, Toes REM 和 van der Woude D。免疫检查点抑制剂治疗下 的自身抗体开发。癌症免疫研究2019; 7:6-11。

[131] Ghosh N,Postow M,Zhu C,Jannat-Khah D,Li QZ,Vitone G,Chan KK 和 Bass AR。较低的基线自身抗体水平与免疫相 关不良事件有关 免疫检查点抑制。免疫疗法癌症杂志,2022; 10:e004008。

[132] Tahir SA,Gao J,Miura Y,Blando J,Tidwell RSS,Zhao H, Subudhi SK,Tawbi H,Keung E,Wargo J,Allison JP 和 Sharma P。自身免疫抗体与 apy 诱导的免疫检查点毒性相 关。美国国家科学院报,2019; 116:22246-2

[133] Owens TW,Gilmore AP,Streuli CH 和 Foster FM。凋亡蛋白 抑制剂:癌症治疗的有希望的靶标。致癌诱导杂志,2013;补编 14:S14-004。

[134] Krajewska M,Krajewski S,Banares S,Huang X,Turner B,Bubendorf L,Kallioniemi OP,Shabai A,Vitiello A, Peehl D,Gao GJ 和 Reed JC。 前列腺癌中凋亡蛋白抑制剂的表达升高。临床癌症研究2003; 9:4914-4925。

[135] Seligson DB,Hongo F,Huerta-Yepes S,Mizuta Y,Miki T, Yu H,Horvath S,Chia D,Goodglick L 和 Bonavida B。X 连 锁凋亡抑制剂蛋白的表达是人类前列腺癌复发。临床癌症研 究2007; 13:6056-6063。

[136] Berezovskaya O,Schimmer AD,Glinskii AB,Pinnilla C, Hoffman RM,Reed JC 和 Glinsky GV。 凋亡抑制蛋白 XIAP 表达的增加有助于循环人前列腺癌转移 前体细胞的失巢凋亡抵抗。癌症研究2005; 65:2378-2386。

前列腺癌自身抗体

[137] Schmollinger JC 和 Dranoff G.用癌症免疫疗法靶向凋亡蛋白的黑色素异常抑制剂。细胞凋亡2004； 9:309-313.

[138] Tsuruma T,Hata F,Torigoe T,Furuhata T,Ide noue S、Kurotaki T,Yamamoto M,Yagihashi A,Ohmura T、Yamaguchi K,Katsuramaki T,Yas oshima T,Sasaki K、Mizushima Y,Minamida H、 Kimura H,Akiyama M, Hirohashi Y,Asanuma H,Tamura Y,Shimozawa K,Sato N和Hirata K.抗凋亡蛋白、生存素衍生肽疫苗治疗晚期或复发性结直肠癌患者的期临床研究。J医学翻译 2004;2:19.

[139] Honma I,Kitamura H,Torigoe T,Takahashi A,Tanaka T, Sato E,Hirohashi Y,Masumori N,Tsukamoto T和Sato N. 患者抗凋亡蛋白生存素衍生肽疫苗接种的期临床研究患有晚期或复发性尿路上皮癌。癌症免疫学免疫瑟2009； 58:1801-1807。

[140] Miyazaki A, Kobayashi J, Torigoe T, Hirohashi Y, Yamamoto T, Yamaguchi A, Asanuma H, Taka hashi A, Michifuri Y, Nakamori K, Nagai I, Sato N and Hiratsuka H. sur的期临床试验用于晚期或复发性口腔癌患者的vivin衍生肽疫苗疗法。癌症科学2011; 102:324-329。

[141] Fest S,Huebener N,Bleeke M,Durmus T,Stermann A、Woehler A,Baykan B,Zenclussen AC,Michalsky E、Jaeger IS,Preissner R,Hohn O,Weixler S,Gaedicke G 和 Lode HN。Survivin 小基因 DNA 疫苗接种可有效对抗神经母细胞瘤。国际癌症杂志2009； 125:104-114.