

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.03.022

针对 MAGE-3 抗原的 DC 肿瘤疫苗的研究进展

Progress in dendritic cell-based tumor vaccine targeting MAGE-3

徐晗^{1,2,3}, 张斌^{2,3}▲, 陈虎^{2,3} (1. 解放军军医进修学院, 北京 100853; 2. 军事医学科学院附属 307 医院 造血干细胞移植科, 北京 100071; 3. 军事医学科学院 细胞与基因治疗中心, 北京 100071)

[摘要] 树突状细胞(dendritic cell, DC)作为体内功能最强的专职抗原提呈细胞,广泛分布于各种组织器官中,在激活肿瘤特异性免疫中发挥重要作用。黑素瘤相关抗原 3(melanoma-associated antigen 3, MAGE-3)是一种肿瘤-睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA),属于黑素瘤相关抗原家族(melanoma-associated antigen family, MAGE family),在上皮细胞来源的多种肿瘤细胞表面都有不同程度的表达。MAGE 家族类肿瘤表面标志物能被用于早期发现肿瘤细胞,并针对该类抗原进行特异性的免疫治疗,是肿瘤免疫治疗的理想靶抗原。由于 DC 能将肿瘤相关性抗原提呈给 T 淋巴细胞,产生抗原特异性免疫反应,因此 DC 肿瘤疫苗为肿瘤免疫治疗提供了一种有效手段。目前,针对 MAGE-3 抗原的 DC 肿瘤疫苗研究已经广泛开展,可以通过多种不同的方式将 MAGE-3 负载 DC,并取得了一定的临床疗效,为 DC 肿瘤疫苗的临床应用带来了曙光。

[关键词] 树突状细胞; MAGE-3; 肿瘤; 疫苗

[中图分类号] R730.51; R392.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)03-0336-05

肿瘤细胞抗原的异常表达给肿瘤疫苗的研发带来了机遇,同时也面临着种种挑战。由于抗原提呈细胞的参与是抗肿瘤免疫反应整个环节中所不可缺少的,而树突状细胞(dendritic cell, DC)又是体内功能最强的专职抗原提呈细胞,因此很大一部分肿瘤疫苗的研发围绕着 DC 来开展^[1-2]。研究^[3-4]发现可以设计一种基于肿瘤相关性抗原的疫苗,诱发机体抗此类肿瘤抗原异常表达的有效免疫反应而不引起自身免疫。黑素瘤相关抗原 3(melanoma-associated antigen 3, MAGE-3)是一种人类肿瘤特异性抗原,属于黑素瘤相关抗原家族(melanoma-associated antigen family, MAGE family),因为它们在上皮细胞来源的癌组织中表达,但在除了睾丸、卵巢及胚胎滋养层外的其他成熟组织中不表达(同时由于睾丸、卵巢及胚胎滋养层中的细胞虽然表达,但不表达 MHC I 类分子,因而没有相应的表位肽提呈,所以由这类抗原激发的免疫反应不对自身组织产生影响),因而用肿瘤-睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA)来描述这组异质性抗原。以 MAGE-3 为靶点的 DC 疫苗用于肿瘤免疫治疗的实验和临床研究日趋成熟,有的已成功应用临床肿瘤治疗,现将有关 MAGE-3 肿瘤疫苗的研究进展综述如下。

1 MAGE-3 的生物学特性

不同的免疫治疗途径都能通过 DC 将肿瘤相关性抗原提呈给 T 淋巴细胞,体外生成的 DC 负载抗原后能够重新输注给患者,或者它们能被用于抗肿

瘤淋巴细胞的体外扩增。临床研究显示回输患者的 DC 是安全的,并且可诱导产生抗原特异性免疫。然而,在晚期肿瘤患者体内,很少能引起客观的临床反应。对于 DC 和淋巴细胞调节机制的最新研究^[5-9]显示,需要更有效的肿瘤疫苗,并开展鉴定特异性主动免疫治疗最合适临床靶点的工作。

1991 年, Terry Boon 的实验室建立了一套基于肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)识别技术的鉴定肿瘤抗原的方法^[10]。利用这种方法,该研究小组发现了一种新的肿瘤抗原,并称之为 MAGE-1。随后,该方法以及其他的筛选方法鉴定出了大量的肿瘤特异性及肿瘤相关性抗原,包括数十种 MAGE 家族抗原,所有的 MAGE 家族成员都包含了 MAGE 同源性结构域(MAGE homology domain, MHD),根据其在染色体上分布的区域不同,可将 MAGE 家族分为 A、B、C、D 四个亚家族,其中 MAGE-D 亚家族包括了 necdin(抑蛋白), restin(休眠蛋白)及其他成员。MAGE-A、-B、-C 在恶性肿瘤及睾丸组织中都有表达,但不表达于正常

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(No. 2011AA020114)。Project supported by the National High Technology Research and Development Program (863 Program) of China (No. 2011AA020114)

[作者简介] 徐晗(1986-),男,浙江省金华市人,硕士研究生,主要从事细胞免疫治疗研究, E-mail: dlydxuhan1986@126.com

[通信作者] 陈虎(CHEN Hu, corresponding author), E-mail: chenhu217@yahoo.com.cn; 张斌(ZHANG Bin, co-corresponding author)。

▲共同通讯作者

组织,这些 MAGE 家族成员即 CTA 或肿瘤特异性抗原;与此相对应的是 MAGE-D 在许多正常的成人组织中都有表达^[11]。在 MAGE 家族中,目前研究较多的是以 MAGE-1、MAGE-3(即 MAGE-A1、MAGE-A3)等抗原为免疫治疗靶点的肿瘤疫苗,其中大多数的试验是针对恶性黑素瘤患者。在正常的成熟体细胞中,MAGE-A、-B、-C 亚家族中的基因表达是处于静止状态的,当体细胞成为肿瘤细胞时,MAGE 基因就会激活,表达相关蛋白。

MAGE 基因的激活可能与启动子的去甲基化相关。胚胎细胞的 MAGE 基因 CpG 甲基化比成体细胞要少得多,同样 MAGE 基因在肿瘤细胞中也是低甲基化的,实际上,整个肿瘤的基因组通常都是低甲基化的,因此,MAGE 基因在肿瘤组织中的表达更像是肿瘤产生的结果,而不是原因。这一基因家族在胚胎发育过程中执行功能,并在随后的过程中通过甲基化而失活。在肿瘤的形成过程中,这群基因会重新激活、表达,并且成为靶抗原而被免疫系统识别和攻击,其表达的产物能影响一系列的细胞活动,包括信号转导、转录调控和凋亡等,因而,MAGE 基因的表达在肿瘤形成的过程中起到了重要的作用。

2 针对 MAGE-3 的 DC 疫苗

为了构建以 CTA 为靶点的最具免疫原性的疫苗,人们正在研究一系列不同类型的肿瘤疫苗,并且在临床试验中进行了比较,目的是要建立一种能持续诱导产生效应细胞及高亲和力的记忆性 CD8⁺T 和 CD4⁺T 细胞的免疫机制,即能主动处理 CTA 并且有向肿瘤归巢的能力^[12]。由于免疫监测技术的进步,肿瘤疫苗的免疫反应在很多临床指标上能被观察到,并且疫苗诱导的免疫反应与治疗所带来的效益之间的关系已经能进行有效的评估。

2.1 MAGE-3 肿瘤特异性多肽负载 DC

用肿瘤特异性多肽来负载 DC 在体外和动物模型中得到广泛应用,而且已经用于人体临床试验^[13]。Fontana 等^[14]研发了一种应用表达确定肿瘤相关性抗原的基因修饰淋巴细胞(genetically modified lymphocyte, GML)来进行体内 DC 靶向活性的方法。该方法通过对患者的临床观察,显示回输了 GML 的患者增强了转基因特异性反应。该研究小组对 10 例 III c/IV 期 MAGE-A3 阳性黑素瘤患者应用了该方法获得了初步的结果,输注表达 MAGE-A3 和胸苷激酶(thymidine kinase, TK)的自体 GML 后,3 例患者循环中产生了抗 MAGE-A3 的 T 淋巴细胞。此外,这些抗 MAGE-A3 的 T 细胞能够迁移到

肿瘤部位,并且通过识别外周组织中的肿瘤抗原来诱发反应(如:迟发型超敏反应)。

Aspord 等^[15]发现了一种新的基于 HLA-A*0201 位点相合的异基因浆细胞样 DC(plasmacytoid dendritic cell, pDC)的肿瘤疫苗,来自 HLA-A*0201⁺的供者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)经过 HLA-A*0201 位点相合的负载了肿瘤来源肽段的 pDC 刺激后,能够激发高水平的抗原特异性和功能性的 CTL(高达 98% 的四聚体 CD8⁺T 细胞)。pDC 疫苗在人源化小鼠模型中能够抑制肿瘤的生长,证明了其在体内较强的抗肿瘤治疗效果,同时,pDC 疫苗能够增强 PBMC 来源的体外肿瘤特异性 T 细胞以及 I-IV 期黑素瘤患者的肿瘤浸润淋巴细胞的功能。针对 MelA、GP100、酪氨酸酶和 MAGE-3 抗原的四聚体反应水平分别为 62%、24%、85%、4.3%。因此,经 pDC 疫苗预处理的 T 细胞能够特异性地杀伤患者的黑素瘤细胞,这种半相合的 pDC 疫苗相比传统的髓系来源的 DC 疫苗更有效。尽管 pDC 在抗肿瘤的反应中起到关键性的作用,但是它们治疗的潜能至今为止仍然没有被完全开发出来。

2.2 MAGE-3 肿瘤组织全细胞抗原负载 DC

对于个体的肿瘤相关性抗原可选择的、一种有前景的方法是用全肿瘤细胞抗原而不是用特定的肿瘤抗原作为疫苗进行接种。对所有免疫治疗临床试验的 meta 分析结果显示,采用非限定的抗原比采用限定的抗原有更高的客观临床有效率^[16]。肿瘤细胞表达全部的肿瘤相关性抗原,这些抗原表位既有已知的也有未知的,并且这些抗原的丰富来源同时包含了 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞的表位,因为 MHC I 类和 II 类限制性抗原的表达能帮助产生更强的抗肿瘤反应,并且通过 CD4⁺T 细胞的辅助使 CD8⁺T 细胞产生长期的记忆。此外,与使用单抗原表位的疫苗相比,全肿瘤细胞抗原疫苗能减少肿瘤逃逸^[17]。

目前可以通过以下几种方法对 DC 负载肿瘤全细胞抗原:①用肿瘤细胞裂解液负载 DC;②用坏死或死亡的肿瘤细胞负载 DC;③用凋亡肿瘤细胞负载 DC;④用活肿瘤细胞负载 DC;⑤通过肿瘤细胞-DC 融合负载抗原。Hersey 等^[18]在 I/II 期临床研究中入组了 33 例低肿瘤负荷的 IV 期黑素瘤患者,其中 19 例患者接受了负载自体肿瘤裂解液的 DC 疫苗,14 例接受了来源于 4 种黑素瘤相关抗原的肽段(MART-1、酪氨酸酶、MAGE-3 和 gp100)负载的 DC 疫苗。在接受自体肿瘤裂解液-DC 疫苗治疗的患者

中,有3例部分缓解、1例好转、4例病情稳定(定义为超过3个月疾病无进展);在接受了黑素瘤相关抗原肽段-DC疫苗治疗的患者中未发现有缓解的患者,有5例疾病稳定。治疗过程中都无明显的毒性作用,该研究证明作为DC疫苗的抗原来源,自体肿瘤裂解液相比黑素瘤抗原肽更有效,并且对于自体肿瘤裂解液的迟发型超敏反应是预测临床反应的有效手段。

Toh等^[19]用同种异体的黑素瘤细胞裂解液负载自体DC,并应用于至少表达6种MAGE-A抗原中的一种的晚期结直肠癌患者。DC来源于PBMC,负载同种异体的黑素瘤细胞裂解液,培养过程中加入细胞因子促进DC成熟,获得高表达CD83及CCR7的DC。每例患者接受最多10次皮内接种($3 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 细胞/次),中间间隔时间为2周。20例患者总共进行了161次疫苗接种,所有患者对治疗的过程都有很好的耐受,并且这段时间中患者的生活质量并没有出现大的改变,其中1例部分缓解,7例疾病稳定,并且这7例患者中有1例肿瘤消退,临床有效率为40%。虽然总体来说平均无进展生存期为2.4个月,但是5例患者获得长期无进展生存(>6月),其中2例分别获得了>27个月和>37个月的无进展生存期。该方法有良好的应用前景并且可能在未来的随机对照试验中取得良好的评价效果。

2.3 MAGE-3 mRNA 负载 DC

用转录获取的肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)或肿瘤相关性抗原(tumor-associated antigen, TAA)的mRNA负载DC可以提高DC疫苗的抗原特异性。RNA可以直接被DC所摄取,或通过电穿孔或脂质体介导等方式促使RNA进入DC,决定DC疫苗是否有效的关键性因素是DC激活和成熟的状态。目前已开展了许多该方面的临床研究并取得了一定的成效,Bonehill等^[20]研究证明,负载了肿瘤抗原相关肽段的DC疫苗对T细胞的活化能力能够通过用编码CD40配体、CD70和一个结构活性Toll样受体4的mRNA电穿孔负载方式来得到很大的提高,并称此类DC疫苗为TriMix-DC。并在体外比较负载了免疫显性的MelanA-A2肽段的TriMix-DC和以共电穿孔方式负载了MelanA mRNA的TriMix-DC对T细胞的激活能力,结果显示,通过共电穿孔方式负载了MelanA mRNA的TriMix-DC和肽负载的TriMix-DC能一样有效地在体外诱导MelanA特异性CD8⁺T细胞。以共电穿孔技术负载MAGE-A3、MAGE-C2和酪氨酸酶mRNA的TriMix-DC能够通过DC疫苗的治疗诱导抗原特异性CD8⁺

T细胞。DC的免疫刺激能力能够被编码TriMix-DC的mRNA以共电穿孔的方式得以提高,是抗肿瘤免疫治疗的新方法。

Wilgenhof等^[21]进行的临床试验显示,用电穿孔技术分别将编码以MHC II类分子为靶向信号的4种黑素瘤抗原(MAGE-A3、MAGE-C2、gp100和酪氨酸酶)中一种抗原的mRNA负载自体TriMix-DC,并将该DC疫苗用于35例Ⅲ/Ⅳ期黑素瘤患者的治疗,每隔3周患者还可以通过以皮下注射的方式给予IFN- α -2b,通过DTH皮肤活检来检测疫苗抗原特异性的DTH浸润的淋巴细胞的存在。其中有57.1%的患者经评估后对这4种肿瘤抗原负载的DC疫苗中至少一种有反应;在TriMix-DC/IFN- α -2b联合治疗的17例有可评估病灶的黑素瘤患者中,1例部分缓解,5例病情稳定。该研究表明自体TriMix-DC的治疗性疫苗在产生机体免疫功能方面是安全可行的,并且能与IFN- α -2b联用。

2.4 用DC来源的胞外小体负载MAGE-3

胞外小体是由多种细胞所分泌的直径为60~90 nm含有MHC多肽复合物的脂质囊泡,是一种能提呈共刺激分子和高水平抗原的平台^[22]。Morse等^[23]用自体DC来源的胞外小体(dendritic cell-derived exosome, DEX)负载MAGE肿瘤抗原,并将其应用于非小细胞肺癌患者,以及DEX的安全性、有效性和可行性。试验入组患者为HLA-A2⁺、治疗前处于Ⅲb期($n=4$)或处于Ⅳ期($n=9$)的非小细胞肺癌患者,这些非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞表达MAGE-A3或MAGE-A4。患者通过外周血白细胞采集术来获得单个核细胞,并从中培养出DC,然后从这些DC中获得DEX,并且负载上MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A10和MAGE-3DPO4肽段,患者每周输注1次DEX,共4次(每次分2剂输注于身体对称部位,并且皮下输注总剂量的90%,皮内输注总剂量的10%)。13例患者中共有9例完成了该治疗,所有患者对该治疗有很好的耐受,只有1~2级的毒性作用[注射部位的反应($n=8$),流感样疾病($n=1$),外周肢体痛($n=1$)]。从给予第1剂DEX开始到疾病进展的时间是30~429⁺(未进一步随访)天,有3例患者在输注第1剂DEX前就已经有疾病进展,在给予第1剂DEX后患者的存活时间为52~665⁺天。在9例患者中有3例出现了针对MAGE多肽的迟发型超敏反应,有1例出现MAGE特异性的T细胞反应,有2例NK细胞杀伤活性增强。该试验证明了DEX疫苗的可行性,并且DEX治疗在非小细胞肺癌患者体内能够很好地耐

受,部分患者可以达到长期的疾病稳定以及维持免疫激活状态。

DC 来源的 DEX 还有促进 T 细胞免疫反应及抗肿瘤 MHC/肽复合体的功能。Escudier 等^[24]报道了利用负载 MAGE-3 多肽的 DEX 免疫治疗Ⅲ/Ⅳ期黑色素瘤患者的 I 期临床试验。DEX 来自第 7 天自体单个核细胞来源的 DC 细胞群,15 例患者满足入选标准(ⅢB 或Ⅳ期,白细胞表型为 HLA-A1⁺ 或 HLA-B35⁺, 且 HLA-DP04⁺, 肿瘤表达 MAGE-3 抗原),这些患者接受了 4 次的 DEX 免疫接种。设置了 2 个剂量水平为 MHC II 类分子 (0.13×10^{14} 及 0.40×10^{14}) 或肽 ($10 \mu\text{g/ml}$ 或 $100 \mu\text{g/ml}$) 进行试验,并分别在治疗前和治疗后 2 周对患者进行评估。治疗过程中未出现 II 级毒性反应并对最大剂量保持耐受,其中有 1 例患者取得了部分缓解的疗效,这例 HLA-B35⁺/A2⁺ 的患者接种了有明确抗原表位 A1/B35 的 CTL 使黑素斑点消退;此外,在皮肤及淋巴结区域观测到有 1 例患者混合缓解,2 例疾病稳定,1 例混合疗效,在外周血中不能检测到 MAGE-3 特异性 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞反应。该 I 期临床试验证明了大规模 DEX 应用于临床的可行性及安全性。

3 展望

DC 肿瘤疫苗是肿瘤免疫治疗的新方向,具有良好的临床应用前景,一些用于癌症患者的免疫治疗药物的临床有效性研究推进了这一治疗模式的进展^[25]。MAGE-3 抗原在很多肿瘤细胞表面都有不同程度的表达,例如:肝癌、黑色素瘤、食管癌、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、泌尿上皮细胞癌、非小细胞肺癌、神经母细胞瘤、胃癌、结肠直肠癌、肉瘤、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌等^[26-32]。MAGE 家族这类肿瘤表面标志物能被用于早期发现肿瘤细胞,并针对该类抗原进行特异性的免疫治疗。此外,睾丸等组织的免疫特赦地位和多种肿瘤细胞表面表达 MAGE-3 的特性,给未来针对 MAGE-3 抗原的肿瘤疫苗的开发指明了方向。肿瘤细胞的很多异常改变是翻译后修饰所导致的,这不能通过对 DNA 或 RNA 的分析而检测到,现在对于很多肿瘤类型的基于蛋白质组学的研究正在进行之中,肿瘤细胞中在蛋白水平对 CTA 的修饰能被检测到,并且通过与正常细胞的比较来找到新的肿瘤生物标志^[33]。目前仍然有很多问题有待解决:DC 疫苗剂量的选择,构建方式有待进一步完善;回输的时间及方式;患者的选择等等。其中最为关键的是临床试验的设计,试验设计的好坏对整个临床试验的结果会造成决定性的影响^[34]。随

着对 MAGE-3 等 CTA 家族抗原引起的细胞和体液反应能力研究的深入,今后将给患者提供更为新颖的主动免疫治疗方式。

[参考文献]

- [1] Frankenberger B, Schendel DJ. Third generation dendritic cell vaccines for tumor immunotherapy [J]. Eur J Cell Biol, 2011, 91(1): 53-58.
- [2] Ueno H, Klechevsky E, Schmitt N, et al. Targeting human dendritic cell subsets for improved vaccines [J]. Semin Immunol, 2011, 23(1): 21-27.
- [3] Farkas AM, Finn OJ. Vaccines based on abnormal self-antigens as tumor-associated antigens: Immune regulation [J]. Elsevier, 2010, 22(3): 125-131.
- [4] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(3): 162-174.
- [5] Nencioni A, Grünebach F, Schmidt SM, et al. The use of dendritic cells in cancer immunotherapy [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 65(3): 191-199.
- [6] Tacken PJ, Figdor CG. Targeted antigen delivery and activation of dendritic cells in vivo: Steps towards cost effective vaccines [J]. Semin Immunol, 2011, 23(1): 12-20.
- [7] Torabi-Rahvar M, Bozorgmehr M, Jeddi-Tehrani M, et al. Potentiation strategies of dendritic cell-based antitumor vaccines: Combinational therapy takes the front seat [J]. Drug Discov Today, 2011, 16(15-16): 733-740.
- [8] Hashimoto D, Merad M. Harnessing dendritic cells to improve allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome [J]. Semin Immunol, 2011, 23(1): 50-57.
- [9] Fahrner AM. A proposal for a simple and inexpensive therapeutic cancer vaccine [J]. Immunol Cell Biol, 2012, 90(3): 310-313.
- [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.
- [11] Xiao J, Chen HS. Biological functions of melanoma-associated antigens [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(13): 1849-1853.
- [12] Simpson AJG, Caballero OL, Jungbluth A, et al. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(8): 615-625.
- [13] Tacken PJ, de Vries IJ, Torensma R, et al. Dendritic-cell immunotherapy: From *ex vivo* loading to *in vivo* targeting [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(10): 790-802.
- [14] Fontana R, Bregni M, Cipponi A, et al. Peripheral blood lymphocytes genetically modified to express the self/tumor antigen MAGE-A3 induce antitumor immune responses in cancer patients [J]. Blood, 2009, 113(8): 1651-1660.
- [15] Aspod C, Charles J, Leccia MT, et al. A novel cancer vaccine strategy based on HLA-A*0201 matched allogeneic plasmacytoid dendritic cells [J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10458.
- [16] Tuytaerts S. Dendritic cell therapy for oncology roundtable conference [J]. J Immune Based Ther Vaccines, 2011, 9(1): 1.
- [17] Chiang CL, Benencia F, Coukos G. Whole tumor antigen vaccines [J]. Semin Immunol, 2010, 22(3): 132-143.

[18] Hersey P, Menzies SW, Halliday GM, et al. Phase I/II study of treatment with dendritic cell vaccines in patients with disseminated melanoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(2): 125-134.

[19] Toh HC, Wang WW, Chia WK, et al. Clinical benefit of allogeneic melanoma cell lysate-pulsed autologous dendritic cell vaccine in MAGE-positive colorectal cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24): 7726-7736.

[20] Bonehill A, Van Nuffel AM, Corthals J, et al. Single-step antigen loading and activation of dendritic cells by mRNA electroporation for the purpose of therapeutic vaccination in melanoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(10): 3366-3375.

[21] Wilgenhof S, Van Nuffel AM, Corthals J, et al. Therapeutic vaccination with an autologous mRNA electroporated dendritic cell vaccine in patients with advanced melanoma [J]. *J Immunother*, 2011, 34(5): 448-456.

[22] Viaud S, Thery C, Ploix S, et al. Dendritic cell-derived exosomes for cancer immunotherapy: What ' s next? [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1281-1285.

[23] Morse MA, Garst J, Osada T, et al. A phase I study of dexosome immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Transl Med*, 2005, 3(1): 9.

[24] Escudier B, Dorval T, Chaput N, et al. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell (DC) derived-exosomes: Results of the first phase I clinical trial [J]. *J Transl Med*, 2005, 3(1): 10.

[25] Palucka K, Ueno H, Banchereau J. Recent developments in cancer vaccines [J]. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1325-1331.

[26] Rosenberg SA. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer—what clinicians need to know [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(10): 577-585.

[27] Cheng S, Liu W, Mercado M, et al. Expression of the melanoma-associated antigen is associated with progression of human thyroid cancer [J]. *Endocrine-related Cancer*, 2009, 16(2): 455-466.

[28] Atanackovic D, Hildebrandt Y, Jadcak A, et al. Cancer-testis antigens MAGE-C1/CT17 and MAGE-A3 promote the survival of multiple myeloma cells [J]. *Haematologica*, 2010, 95(5): 785-793.

[29] Zhang S, Zhou X, Yu H, et al. Expression of tumor-specific antigen MAGE, GAGE and BAGE in ovarian cancer tissues and cell lines [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 163.

[30] Demirovic A, Dzombeta T, Tomas D, et al. Immunohistochemical expression of tumor antigens MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 in renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(10): 695-699.

[31] Hussein YM, Gharib AF, Etewa RL, et al. The melanoma-associated antigen-A3, -A4 genes: Relation to the risk and clinicopathological parameters in breast cancer patients [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 351(1/2): 261-268.

[32] Matkovic B, Juretic A, Spagnoli GC, et al. Expression of MAGE-A and NY-ESO-1 cancer/testis antigens in medullary breast cancer: Retrospective immunohistochemical study [J]. *Croat Med J*, 2011, 52(2): 171-177.

[33] Ghafouri-Fard S, Modarresi MH. Cancer-testis antigens: Potential targets for cancer immunotherapy [J]. *Arch Iran Med*, 2009, 12(4): 395-404.

[34] Lesterhuis WJ, Haanen JB, Punt CJ. Cancer immunotherapy-revisited [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(8): 591-600.

[收稿日期] 2012-01-09 [修回日期] 2012-03-18
 [本文编辑] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》“转化医学”栏目征稿启事

转化医学(translational medicine)是近年国际医学领域出现的新热潮,是实验研究与临床研究双向转化(bench to bedside and bedside to bench)的研究体系,转化医学为基础研究和临床医疗之间架起了桥梁,从而把基础医学研究的最新成果快速、有效地转化为临床疾病诊治的药物、技术和手段,有力地推动医学科学的发展。

为了顺应转化医学的发展热潮,为我国广大肿瘤防治工作者提供有关“转化医学”信息传播和学术交流的平台,促进转化医学在肿瘤学领域的发展,本刊特开辟“转化医学”新栏目,并向广大肿瘤防治工作者征集“转化医学”相关稿件。

本刊“转化医学”栏目文稿内容包括以下几个方面:

- (1)宣传“转化医学”的观念、理论、研究体系、研究模式和方法、发展趋势等;
- (2)讨论我国肿瘤学领域深入开展“转化医学”研究的策略和措施;
- (3)介绍国外肿瘤学领域“转化医学”发展的新闻、成功案例和发展动向;
- (4)我国作者肿瘤学领域“转化医学”的研究成果和经验体会;
- (5)与“转化医学”有关的在肿瘤学领域有发表价值的其他文稿。

“转化医学”文稿的写作格式要求,如果是(4)类中的原创性研究成果文稿,格式同本刊论著(基础研究和临床研究);如果是(1)、(2)、(3)和(5)类的文稿,格式类似于本刊的综述,篇幅在 5 000 字以内,附中文摘要(报道式、非结构式),文内图表用中文表达,参考文献应精选最主要的 20 篇左右。文稿的文字力求简洁明了、通顺流畅、层次清楚、重点突出。如文稿有新颖性,可进入本刊快速发表通道,在 3 个月左右发表。

(本刊编辑部)