

·综述·

PSCA 与前列腺癌研究进展

卢永娟, 唐建华*

(中南大学 生物科学与技术学院 生物化学系, 中国湖南 长沙 410013)

摘要: 前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)是一种前列腺癌相关肿瘤抗原,也是一种 GPI(glycosyl phosphatidylinositol) 锚定蛋白,通过其 C 端的 GPI 锚定结构锚定到细胞膜表面. PSCA 在正常前列腺组织中的表达较低,提高的 PSCA 表达伴随着增加的肿瘤分期、分级以及雄激素非依赖性和转移癌的形成,且不随癌症进展而降低,是前列腺癌诊断和治疗的理想靶抗原. 动物实验显示, PSCA 抗体和疫苗可能在前列腺癌免疫靶向治疗中具有重要价值.

关键词: 前列腺干细胞抗原; 前列腺癌; 侵袭和转移; 免疫治疗

中图分类号: Q513

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2012)03-0272-05

Prostate Stem Cell Antigen and the Research Progress of Prostate Cancer

LU Yong-juan, TANG Jian-hua*

(Department of Biochemistry, College of Biological Sciences and Technology, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China)

Abstract: Prostate stem cell antigen (PSCA) is a tumor associated antigen, as well as a glycosyl phosphatidylinositol (GPI)-anchored cell surface protein with its C-end anchored to the cell membrane. The expression of PSCA is low in normal prostate tissue. Elevated PSCA expression correlates with increased tumor grade, stage, progress to androgen independence and metastases, and the level of PSCA is not reduced during cancer progression. Therefore, PSCA has been proposed as a potential target for diagnosis and therapy of prostate cancer. Animal experiment reveal that the antibodies and vaccines based on PSCA may have important implications for immunotherapy of prostate cancer.

Key words: prostate stem cell antigen; prostatic cancer; invasion and metastasis; immunotherapy

(Life Science Research, 2012, 16(3): 272~276)

前列腺癌是最常见的非皮肤生物学恶性肿瘤,是美国男性中引起死亡的第二大癌症^[1],在中国的发病率也在不断上升.当前对复发性和转移性前列腺癌的诊断和治疗模式因为缺乏前列腺癌特异性靶向抗体而受到限制.尽管有很多前列腺特异性基因已经被识别,如前列腺特异性抗原、前列腺酸性磷酸酶以及腺体激肽释放酶-2,这些基因产物大多数是分泌型蛋白质,因此不适合免疫学检查.新近研究发现, GPI 锚定蛋白——前列腺干

细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)在前列腺癌监测中的敏感性高于 PSA,具有更高的诊断和预后价值. PSCA 单克隆抗体在动物实验中能有效抑制肿瘤生长,其免疫制品目前被广泛研究并已有部分进入临床试验阶段.

1 PSCA 的概述

1.1 PSCA 的结构

1998 年, Reiter^[2]等在研究前列腺癌基因表达

收稿日期: 2012-02-21; 修回日期: 2012-03-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39970315); 国家自然科学基金资助项目(30271456)

作者简介: 卢永娟(1987-),女,湖南益阳人,硕士研究生,主要从事 PSCA 蛋白解锚定研究; *通讯作者: 唐建华(1957-),男,湖南衡阳人,中南大学教授,博士,主要从事 GPI 锚定蛋白结构与功能的研究, E-mail: miket561@xysm.net.

的过程中,利用特征性差异分析法在人前列腺癌动物模型 LAPC-4 鼠中发现了一种前列腺癌相关肿瘤抗原,由于其与干细胞抗原-2 (stem cell antigen, SCA-2)有 30%的同源性,故命名为 PSCA。

PSCA 是表达在前列腺上皮细胞表面的 GPI 锚定蛋白。人 PSCA 基因定位于染色体 8q24.2, 其 cDNA 开放阅读框为 372 bp, 编码 123 个氨基酸^[2]。与 SCA-2 一样, PSCA 是 Thy-1/Ly-6 家族中的一员, 含有该基因家族特征性的高度保守的半胱氨酸残基、一条 N 端信号序列、一条 C 端 GPI 锚定序列以及 4 个 N-糖基化位点, 并通过 C 端的 GPI 锚定结构锚定到细胞膜表面^[2]。普遍的观点是, PSCA 是前列腺干细胞标志物。

1.2 PSCA 的功能

PSCA 在正常细胞演进和癌的发生中的功能目前还不清楚, 但是 PSCA 同系物使得它可能具有多种不同功能。SCA-2 信号途径已经被证明能够抑制不成熟的胸腺细胞凋亡^[3]。GPI 锚定蛋白参与 T 细胞激活。Thy-1 家族参与 T 细胞激活和增殖、干细胞存活、细胞因子和生长因子应答^[4]。Ly-6 基因家族与癌的发生、细胞激活以及肿瘤细胞粘附有关。但是, 不管是在正常细胞演进, 还是异常的癌细胞发生中, PSCA 目前没有任何明确功能被证实。基于 PSCA 在正常前列腺基底细胞中表达, 并且与 SCA-2 同源, Reiter^[2]推断 PSCA 在干细胞功能中发挥着作用, 如自我更新和增殖。结合目前的研究成果, 可以推测 PSCA 可能通过影响细胞分化和增殖在肿瘤形成和前列腺癌临床演进中起作用。

1.3 PSCA 的表达及其调控

PSCA 在正常组织中主要在前列腺上皮中表达, 非前列腺组织如肾、小肠、膀胱移行上皮、胎盘滋养层、结肠的神经内分泌细胞等中也有表达, 但是表达水平不足正常前列腺的 1%, 说明 PSCA 表达具有相对较高的前列腺组织特异性。PSCA 在多数前列腺癌中高表达, 其它非前列腺恶性肿瘤如浅表性膀胱移行细胞癌^[5]、肾透明细胞癌^[6]、胰腺癌^[7]中也高表达。从正常上皮到萎缩症到 HG-PIN (High-grade prostatic intraepithelial neoplasia) 直至发展成为前列腺癌, PSCA 的表达不断增加^[8], 提示 PSCA 表达上调是前列腺癌发生的一个早期事件。流式细胞术检测和荧光免疫检查法证实前列腺癌细胞表面表达 PSCA。另有研究证明, PSCA 不仅仅表达在细胞表面, 前列腺癌细胞质

中同样有表达。一个可能的解释是 PSCA 特异性抗体能够识别存在于细胞质中的 PSCA 肽前体, 以及叠加的细胞膜。这提示 PSCA 也许可以作为人类前列腺癌的一个新型细胞表面标志蛋白。Gu^[9]等的研究结果显示, 提高的 PSCA 表达与肿瘤分级增加、晚期形成以及演进成为雄激素非依赖的前列腺癌呈正相关, 因此 PSCA 的表达可以作为前列腺癌的诊断标志物并预测临床预后。

前列腺癌中 PSCA 过表达的原因目前尚不清楚, 一个可能的原因是 PSCA 基因扩增。人类 PSCA 基因位于染色体 8q24.2, 该区域常常在转移性和复发性前列腺癌中扩增, 被认为是不良预后的指标^[10]。另有证据表明, PSCA 基因紧密邻近 *c-myc* 癌基因, 该基因在大于 20%的复发性和转移性前列腺癌中扩增, 两个基因共同扩增也是 PSCA 基因过表达的原因之一^[11]。人类 PSCA 表达的调节机制目前还没有阐明, 可能受多种因子调节。PSCA 基因增强子的一个末端有两个雄激素受体结合位点, 可受雄激素调节^[12]。另外, PSCA 表达的诱导可能是由细胞-细胞联系和蛋白激酶 C 介导^[13]。

2 PSCA 与前列腺癌的关系

2.1 PSCA 与前列腺癌发生

前列腺上皮由外分泌细胞、基底细胞和内分泌-旁分泌细胞等 3 种明显不同的细胞组成。目前认为, 前列腺基底细胞层中存在着干细胞群, 并由干细胞群分化出各种前列腺上皮细胞, 如果这一过程中出现异常, 将最终导致前列腺癌发生, 因此提出前列腺癌起源于基底细胞的假说。研究表明, PSCA 在正常前列腺组织和良性病变中少量表达, 且表达定位于前列腺基底细胞层; 在前列腺癌, 尤其是雄激素非依赖性前列腺癌和骨转移癌中特异性高度表达, 且表达定位于前列腺癌细胞, 细胞间质和肌肉无表达^[2, 9]。此外, 又有证据表明, PSCA 很可能是两种基底细胞之一的标志或者是前列腺特异性干细胞的标志^[14]。因此, 研究 PSCA 与基底细胞之间的关系可能在研究前列腺癌起源和发病机制方面提供新思路及新途径。

2.2 PSCA 与前列腺癌生长、侵袭和转移

PSCA 在正常前列腺中的表达低于在癌组织中的表达, 提高的 PSCA 表达伴随着增加的肿瘤分期、分级以及雄激素非依赖性, 骨转移灶中 PSCA 表达水平较原发灶上调^[9]。此外, 在雄激素非

依赖性前列腺癌细胞株 PC3 和 DU145 中也检测到 *PSCA mRNA*, 而在雄激素依赖性前列腺癌细胞株 LNCaP 中 *PSCA mRNA* 表达水平相对前两者为低^[15]. 这些结果表明, *PSCA* 在雄激素受体缺乏的条件下也能表达, 其过表达与前列腺癌发展为雄激素非依赖性和转移癌的形成可能存在某种关联.

Zhao 等^[16]选用雄激素非依赖的、高转移性的、内源性表达 *PSCA* 的人前列腺癌细胞株 PC-3M 作为研究对象, 用 *siRNA-PSCA* 转染 PC-3M 细胞 48 h 后, 通过 RT-PCR 和 Western blotting 检测证实 RNA 干扰抑制了 *PSCA* 表达. *PSCA* 基因表达沉默明显地抑制细胞增殖, 细胞周期实验显示 *siRNA-PSCA* 抗增殖作用的机制是介导细胞停留在 G0/G1 期, 而不是凋亡. 此外, Transwell 侵袭实验表明, *PSCA* 基因沉默导致 PC-3M 细胞迁移和侵袭能力显著降低. Saffran 等^[17]使用两种不同的抗 *PSCA* 单克隆抗体 1G8(IgG1k) 和 3C5(IgG2ak), 在雄激素依赖的 LAPC-9 和雄激素非依赖的 PC3-PSCA 鼠模型中进行疗效观察, 结果显示这两种单克隆抗体呈剂量依赖性抑制实验动物中肿瘤的形成, 延缓肿瘤生长, 减少肿瘤远端转移 (几乎没有肺转移), 从而延长动物生存周期. 抗 *PSCA* 单克隆抗体抑制肿瘤形成和生长的机制还不清楚, 对此有很多猜测, 如介导程序性细胞死亡、分化肿瘤细胞或者调节血管生成因子. Saffran 等^[17]推测, *PSCA* 介导的细胞-细胞或者细胞-基质相互作用对于肿瘤的生长和侵袭转移至关重要, 而这种相互作用被抗体破坏.

从 Zhao 等^[16]和 Saffran 等^[17]的结果推断, *PSCA* 可能具有促进肿瘤生长和侵袭转移的作用, 但是 Moore 等^[18]有不同的观点. Moore^[18]等发现敲除 *PSCA* 基因, 对无前列腺癌的小鼠发生前列腺癌变无明显影响, 但可促进转基因前列腺癌小鼠模型 (transgenic adenocarcinoma of mouse prostate, TRAMP) 中前列腺癌的转移, TRAMP+*PSCA*^{-/-} 中有 61.3% 转移到肝、肾和肺, 这一值在 TRAMP+*PSCA*^{+/+} 中为 56.25%, 在 TRAMP+*PSCA*^{+/-} 中为 33%. 因此认为 *PSCA* 可能不影响前列腺癌的发生, 但是具有抑制前列腺癌肿瘤转移的作用.

3 *PSCA* 与前列腺癌诊断、预后和治疗

3.1 *PSCA* 与前列腺癌诊断和预后

目前在前列腺癌的早期诊断中应用最广泛的仍然是 PSA, 但是 PSA 在诊断灰区 4~10 $\mu\text{g/L}$ 中

的特异性较低, 需要活检才能进一步明确诊断, 所以需要寻找更具诊断特异性的肿瘤标志物. *PSCA* 在正常前列腺组织中表达较低, 在前列腺癌中高度表达, 且不随癌症进展而降低, 已成为诊断前列腺癌的热门课题.

Hara 等^[19]利用 RT-PCR 技术检测 58 例前列腺癌患者和 71 例良性疾病患者外周血中的 *PSA*、*PSMA* 和 *PSCA*-mRNA. 发现 3 个指标在前列腺癌样本中分别有 7 例、12 例和 8 例, 在良性的疾病患者中分别为 1 例、2 例和 0 例. 尽管 *PSMA* 检测前列腺癌的敏感度最高, 但是它在 71 例良性疾病患者中的假阳性也最高, 达到 2.8%. 因此, 在使用 RT-PCR 技术检测时, 三者预测值顺序为: *PSCA* > *PSA* > *PSMA*, *PSCA*-mRNA 有更高的预测价值, 可用于前列腺癌诊断和预后. 庄仁汉等^[20]研究比较了 *PSCA* 蛋白和 mRNA 检测对诊断前列腺癌的敏感性, 以中度以上阳性为诊断标准, 原位杂交诊断前列腺癌的敏感性高于免疫组化方法, 即 *PSCA*-mRNA 更具有诊断价值.

3.2 *PSCA* 与前列腺癌免疫治疗

免疫治疗是新近发展起来的有效针对原发灶和转移灶的治疗方法, 在前列腺癌治疗领域备受重视. *PSCA* 作为一种新发现的肿瘤相关抗原, 由于其在各类型前列腺癌及其转移癌中特异性高表达且不随肿瘤进展而降低表达, 蛋白锚定在癌细胞表面而无胞外分泌现象, 故被认为是前列腺癌免疫治疗的理想靶抗原, 有良好的开发应用前景. 目前以 *PSCA* 为靶向的前列腺癌免疫治疗分为被动免疫和主动免疫两种, 被动免疫包括抗 *PSCA* mAb (Monoclonal antibody) 治疗和免疫导向治疗; 主动免疫包括重组蛋白疫苗、DNA 疫苗和 DC (Dendritic cells) 疫苗.

3.2.1 被动免疫治疗

3.2.1.1 抗 *PSCA* mAb 治疗

抗 *PSCA* mAb 治疗通过输入抗 *PSCA* mAb 特异性识别癌细胞表面 *PSCA*, 利用 Fc 段激活补体系统和 NK 细胞、巨噬细胞介导的细胞毒效应或激活细胞凋亡等途径杀死癌细胞. AGS-*PSCA* 是具有高亲和力的人 IgG- κ 单克隆抗体, 在鼠模型中能够抑制肿瘤生长, 临床试验表明 AGS-*PSCA* 在 *PSCA* 阳性的肿瘤中介导细胞毒性产生抗肿瘤效应^[21]. Emmanuel S^[22]等将 13 位前列腺癌患者分为 4 组, 通过静脉注射方式将不同剂量的人抗 *PSCA* 单克隆抗体 AGS-1C4D4 注入患者体

内, 3周一次, 观察其药代动力学以及肿瘤抑制作用. 研究表明, AGS-1C4D4 与 AGS-PSCA 具有相似的安全性和药代动力学, 实验中, 15%患者(2/13)获得 $\geq 25\%$ PSA 降低, 46%患者(6/13)病情稳定持续时间 ≥ 12 周.

3.2.1.2 免疫导向治疗

免疫导向治疗通过抗 PSCA mAb 结合细胞毒物质或放射性物质直接杀死癌细胞. Ross 等^[23]研究发现, 单纯抗 PSCA mAb 在体外仅能特异性识别 PC-3 细胞, 无明确杀伤作用, 而偶联美登醇的抗 PSCA mAb 则可以特异性结合 PC-3 细胞表面的 PSCA 并内化, 发挥美登醇抑制细胞有丝分裂的作用, 有效杀死癌细胞, $IC_{50} \approx 1 \mu\text{g/L}$.

3.2.2 主动免疫治疗

3.2.2.1 重组蛋白疫苗

重组蛋白疫苗是将目的抗原基因构建在表达载体上, 经转化诱导后表达出大量的抗原蛋白, 通过纯化后制备的疫苗. 但是目的抗原下调导致的肿瘤逃逸会降低肿瘤细胞对免疫攻击的敏感性, 因此, 将目的抗原与某些能与 T 细胞反应的免疫优势蛋白结合能有效避免这类缺陷. Huo 等^[24]在体外将 PSCA 与 GRP170 融合形成伴侣复合物疫苗, 随后免疫 C57 BL/6 小鼠, 同时采用重组鼠 PSCA 蛋白或者 PBS 作为对照. 结果表明, PSCA 与 GRP170 复合物能增强 T 细胞介导的免疫反应, 显著抑制肿瘤生长, 延长荷瘤小鼠生存期.

3.2.2.2 DNA 疫苗

DNA 疫苗是将编码 PSCA 的重组真核表达载体注射到动物体内, 使外源基因在活体内表达, 产生的抗原激活机体的免疫系统, 从而诱导特异性的体液免疫和细胞免疫应答. Ahmad^[25]等通过肌电穿孔将质粒 PSCA (*pmPSCA*) 导入 C57 BL/6 小鼠, 然后皮下注射 TRAMP1 细胞株, 发现 *pmPSCA* 免疫的小鼠对肿瘤形成具备一定的抵抗能力, 而且该组中成瘤小鼠(7/11)肿瘤形成时间推迟, 与空载对照组 ($P=0.04$) 和未处理组 ($P<0.01$) 存在统计学差异. 同时研究发现, *pmPSCA* 免疫能够显著抑制肿瘤的肺转移.

3.2.2.3 DC 疫苗

树突状细胞(DCs)是人体内最强的抗原呈递细胞, 能够诱导、维持并且调节 T 细胞反应^[26]. 临床前实验表明 PSCA 能被免疫系统识别, 且 PSCA 主要存在于未成熟细胞^[27]. DCs 通过血液循环迁移到肿瘤组织, 与 PSCA 标记的未成熟肿瘤细胞

相互作用. 目前已有以 PSCA 为靶点的抗前列腺癌 DC 疫苗研究进入临床试验阶段^[28].

值得注意的是, 前列腺癌患者血液中的 CD8⁺ T 细胞能特异性识别 PSCA 多肽并激活细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs), 而 CTLs 能溶解表达 PSCA 的前列腺癌细胞株, 已经证实, 这种特异性的 T 淋巴细胞在体外实验中对 PC3、DU145 及 LNCaP 前列腺癌细胞株都具有杀伤作用^[15]. 由于 PSCA 只是肿瘤相关抗原, 而非肿瘤特异抗原, 因此, 直接针对 PSCA 的免疫治疗有一定的危险性, 临床前期与临床试验有必要评价其可能的免疫毒性, 但考虑到患前列腺癌的多为老年人, 针对 PSCA 进行免疫治疗时可不必要过多顾及对正常前列腺组织造成的损伤.

参考文献(References):

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, *et al.* Cancer statistics, 2010[J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2010, 60(5): 277-300.
- [2] REITER R E, GU Z, WATABE T, *et al.* Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998, 95(4): 1735-1740.
- [3] NODA S, KOSUGI A, SAITOH S, *et al.* Protection from anti-TCR/CD3-induced apoptosis in immature thymocytes by a signal through thymic shared antigen-1/stem cell antigen-2[J]. The Journal of Experimental Medicine, 1996, 183 (5): 2355-2360.
- [4] REGE T A, HAGOOD J S. Thy-1, a versatile modulator of signaling affecting cellular adhesion, proliferation, survival, and cytokine/growth factor responses[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2006, 1763(10): 991-999.
- [5] ELSAMMAN E, FUKUMORI T, KASAI T, *et al.* Prostate stem cell antigen predicts tumor recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder[J]. British Journal of Urology International, 2006, 97(6): 1202-1207.
- [6] ELSAMMAN E M, FUKUMORI T, TANIMOTO S, *et al.* The expression of prostate stem cell antigen in human clear cell renal cell carcinoma: A quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis[J]. British Journal of Urology International, 2006, 98(3): 668-673.
- [7] GRUBBS E G, ABDEL-WAHAB Z, TYLER D S, *et al.* Utilizing quantitative polymerase chain reaction to evaluate prostate stem cell antigen as a tumor marker in pancreatic cancer[J]. Annals of Surgical Oncology, 2006, 13(12): 1645-1654.
- [8] BARBISAN F, MAZZUCHELLI R, SANTINELLI A, *et al.* Expression of prostate stem cell antigen in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer[J]. Histopathology, 2010, 57(4): 572-579.
- [9] GU Z, THOMAS G, YAMASHIRO J, *et al.* Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high Gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer[J]. Oncogene, 2000, 19(10): 1288-1296.
- [10] SATO K, QIAN J, SLEZAK J M, *et al.* Clinical significance of alterations of chromosome 8 in high-grade, advanced, non-metastatic prostate carcinoma[J]. Journal of the National Cancer Institute, 1999, 91(18): 1574-1580.
- [11] REITER R E, SATO I, THOMAS G, *et al.* Coamplification of

- prostate stem cell antigen (PSCA) and MYC in locally advanced prostate cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2000, 27(1): 95-103.
- [12] JAIN A, LAM A, VIVANCO I, *et al.* Identification of an androgen-dependent enhancer within the prostate stem cell antigen gene[J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2002, 16(10): 2323-2337.
- [13] BAHRENBURG G, BRAUERS A, JOOST H G, *et al.* PSCA expression is regulated by phorbol ester and cell adhesion in the bladder carcinoma cell line RT112[J]. *Cancer Letters*, 2001, 168(1): 37-43.
- [14] 郎根强, 孙颖浩. 前列腺干细胞抗原与前列腺癌[J]. 国外医学泌尿系统分册 (LANG Gen-qiang, SUN Ying-hao. Prostate stem cell and prostatic cancer[J]. *Urology and Nephrology Foreign Medical Sciences*), 2002, 22(5): 280-282.
- [15] DANNULL J, DIENER P A, PRIKLER L, *et al.* Prostate stem cell antigen is a promising candidate for immunotherapy of advanced prostate cancer[J]. *Cancer Research*, 2000, 60(19): 5522-5528.
- [16] ZHAO Z, MA W, ZENG G, *et al.* Small interference RNA-mediated silencing of prostate stem cell antigen attenuates growth, reduces migration and invasion of human prostate cancer PC-3M cells[J]. *Urologic Oncology*, 2011, 2(4): 1-9
- [17] SAFFRAN D C, RAITANO A B, HUBERT R S, *et al.* Anti-PSCA mAbs inhibit tumor growth and metastasis formation and prolong the survival of mice bearing human prostate cancer xenografts[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(5): 2658-2663.
- [18] MOORE M L, TEITELL M A, KIM Y, *et al.* Deletion of PSCA increases metastasis of TRAMP-induced prostate tumor without altering primary tumor formation[J]. *Prostate*, 2008, 68(2): 139-151.
- [19] HARA N, KASAHARA T, KAWASAKI T, *et al.* Reverse transcription-polymerase chain reaction detection of prostate-specific antigen, prostate-specific membrane antigen, and prostate stem cell antigen in one milliliter of peripheral blood: value for the staging of prostate cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2002, 8(6): 1794-1799.
- [20] 庄仁汉, 赵志刚, 黎明, 等. 前列腺癌组织中 PSCA 在蛋白质和 mRNA 水平表达相关性分析及其意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志 (ZHUANG Ren-han, ZHAO Zhi-gang, LI Ming, *et al.* Analysis of relativity of PSCA protein and mRNA expression in prostate cancer[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*), 2006, 7(3): 141-142.
- [21] MORRIS M J, EISENBERGER M A, PILI R, *et al.* Phase Ib study of AGS-PSCA, an anti-PSCA human antibody, in castration-resistant prostate cancer[R]. 2009 Genitourinary Cancers Symposium.
- [22] ANTONARAKIS E S, CARDUCCI M A, EISENBERGER M A, *et al.* Phase I rapid dose-escalation study of AGS-1C4D4, a human anti-PSCA (prostate stem cell antigen) monoclonal antibody, in patients with castration-resistant prostate cancer: a PCCTC trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(3): 763-771.
- [23] ROSS S, SPENCER S D, HOLCOMB I, *et al.* Prostate stem cell antigen as therapy target: tissue expression and *in vivo* efficacy of an immunoconjugate[J]. *Cancer Research*, 2002, 62(9): 2546-2553.
- [24] HUO W, YE J, LIU R, *et al.* Vaccination with a chaperone complex based on PSCA and GRP170 adjuvant enhances the CTL response and inhibits the tumor growth in mice[J]. *Vaccine*, 2010, 28(38): 6333-6337.
- [25] AHMAD S, CASEY G, SWEENEY P, *et al.* Prostate stem cell antigen DNA vaccination breaks tolerance to self-antigen and inhibits prostate cancer growth[J]. *Molecular Therapy*, 2009, 17(6): 1101-1108.
- [26] STEINMAN R M, BANCHEREAU J. Taking dendritic cells into medicine[J]. *Nature*, 2007, 449(7161): 419-426.
- [27] GARCIA-HERNANDEZ MDE L, GRAY A, HUBBY B, *et al.* Prostate stem cell antigen vaccination induces a long-term protective immune response against prostate cancer in the absence of autoimmunity[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(3): 861-869.
- [28] THOMAS-KASKEL A K, ZEISER R, JOCHIM R, *et al.* Vaccination of advanced prostate cancer patients with PSCA and PSA peptide-loaded dendritic cells induces DTH responses that correlate with superior overall survival[J]. *International Journal of Cancer*, 2006, 119(10): 2428-2434.

《中文核心期刊要目总览》(2011 版) 生物科学(除植物学,动物学/人类学)类核心期刊表

序号	刊 名	序号	刊 名	序号	刊 名
1	生态学报	10	古脊椎动物学报	16	微体古生物学报
2	生物多样性	11	中国生物工程杂志	17	古生物学报
3	应用生态学报	12	水生生物学报	18	生物物理学报
4	微生物学报	13	中国生物化学与分子生物学报	19	生物技术
5	遗传			20	生物技术通报
6	生物化学与生物物理进展	14	应用与环境生物学报	21	生命科学研究
7	生态学杂志	15	中国科学.C 辑, 生命科学(改名为: 中国科学.生命科学)	22	生态科学
8	生物工程学报			23	细胞生物学杂志(改名为: 中国细胞生物学学报)
9	微生物学通报				

(摘自《中文核心期刊要目总览》(2011 版))