Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018



# معرفی، بیان و تنظیم آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان: *مقاله مروری*

آرش سلمانی‌نژاد[۱]
زهرا گل چهره[۲]
محمد باقر اسکندری[۳]
اسکندر تقی‌زاده[٤]
عباس شکوری[۲*]

*۱- گروه ژنتیک پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.*
*۲- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.*
*۳- گروه ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی دامغان، دامغان، ایران.*
*٤- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران.*

*نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان شانزده آذر، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی.
تلفن: ۰۲۱-٦٦٩١٤٥٤٥
E-mail: shakooria@tums.ac.ir

## چکیده

دریافت: ۱۳۹٦/۰۳/۲٤ ویرایش: ۱۳۹٦/۰۳/۳۱ پذیرش: ۱۳۹٦/۱۲/۱۵ آنلاین: ۱۳۹٦/۱۲/۲۵

آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان (Cancer/testis antigen) دسته‌ای از آنتی‌ژن‌ها می‌باشند که در بافت‌های زایای بیضه و نیز ارگان‌های تناسلی فرد مونث و نیز انواع تومورها بیان می‌شوند. از نظر محل قرارگیری آن‌ها بر روی ژنوم، این ژن‌ها به دو دسته آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان واقع بر روی کروموزم X، که حدود نیمی از آن‌ها را شامل می‌شوند و ژن‌های غیر واقع بر روی کروموزم X که در سراسر ژنوم اتوزومی پراکنده می‌باشند، تقسیم می‌شوند. با پژوهش‌های وسیع بر روی عملکرد این مولکول‌های مهم زیستی، وظایف آن‌ها تا حدودی مشخص شده است، که از جمله مهمترین کارکردهای احتمالی آن‌ها، تنظیم رونویسی ژن‌ها و نقش در انتقال پیام می‌باشد. پژوهش‌های صورت گرفته بر روی الگوی بیان این آنتی‌ژن‌ها مشخص‌کننده ویژگی‌های جالبی در آن‌ها می‌باشد، به‌طوری‌که ارتباط بین بیان این آنتی‌ژن‌ها و پیش‌آگهی بیماری سرطان فرضیه‌ای اثبات‌شده می‌باشد. همچنین هتروژنی در بیان این ژن‌ها مشاهده شده است. با توجه به اهمیت این آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور در درمان سرطان، مطالعات وسیعی بر روی تنظیم بیان آن‌ها صورت گرفته و مشخص شده است که مکانیسم‌های متنوعی بر تنظیم بیان آن‌ها تاثیرگذار است، به‌احتمال مهمترین آن‌ها متیلاسیون NAD می‌باشد. در ضمن این مطالعات زمینه‌ساز بهبود روش‌های درمانی علیه سرطان به‌ویژه ایمونوتراپی خواهند بود. از این آنتی‌ژن‌ها می‌توان به‌عنوان بیومارکر برای تشخیص زودهنگام سرطان نیز استفاده کرد. این مقاله‌ی مروری، بر آن است تا با استفاده از منابع معتبر و به‌روز، این آنتی‌ژن‌های اختصاصی را معرفی کرده و تنظیم بیان و توزیع بافتی اختصاصی آن‌ها را مورد بحث قرار دهد.

***کلمات کلیدی:*** سرطان، بیان ژن، آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور.

آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان همان‌طور که از نام آن‌ها برمی‌آید، گروهی از آنتی‌ژن‌های سرطانی هستند که در سلول‌های زایای بیضه و انواع مختلفی از تومورها بیان می‌شوند، اما بیان آن‌ها گاهی اوقات در ارگان‌های تناسلی فرد مونث و تروفوبلاست هم دیده شده است.[۱] سلول‌های زایای نابالغ تخمدان جنین (اووگونیا و اووسیت اولیه) آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان را بیان می‌کنند اما بیان آن‌ها در اووسیت‌ها، میان فولیکول‌های پریموردیال باقی‌مانده، دیده نشده است. سیتوتروفوبلاست و سین سیتوتروفوبلاست جفت نیز بعضی از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان‌ها را بیان می‌کنند.[۲] بیان این آنتی‌ژن‌ها در جفت با یکدیگر متفاوت است، به‌این‌معنی که بعضی از آن‌ها در جفت بیان نمی‌شوند، درحالی‌که برخی دیگر بیان بسیار بالایی دارند، به‌هرحال، بیان آن‌ها در جفت، به معنای وجود این آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های لایه زاینده جنین نیست.[٤-۲]

برخی از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان می‌توانند در بافت‌های غیرگامتی مانند پانکراس، کبد و طحال با سطح بسیار پایین‌تر نسبت به سلول‌های زایا بیان شوند.[۱و۲و۵] افزون بر این، به‌تازگی گزارش شده

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018

است که بعضی از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان از جمله N-RAGE، NY-ESO، MAGE و SSX در سلول‌های بنیادی مزانشیمی بزرگسال و جنینی انسان بیان می‌شوند اما پس از تمایز، بیان آن‌ها کاهش می‌یابد.[۳] پیشنهاد شده است که بیان آنتی‌ژن‌های اختصاصی بیضه افزون بر این‌که خصوصیت ویژه فرایند گامتوژنز می‌باشد، می‌تواند مارکری برای سلول بنیادی باشد. تابه‌حال حداقل ۷۰ خانواده از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان با ۱۴۰ عضو شناسایی شده و بیان آن‌ها در انواع مختلف تومورها مورد مطالعه قرار گرفته است.[۳] بیان ناهنجار آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در سلول‌های توموری ممکن است منجر به تفکیک غیرطبیعی کروموزوم‌ها و آنیوپلوییدی شود.[۶] حدود ۵۰٪ آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان، از جمله آن‌هایی که در ایمنی درمانی سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند، روی کروموزوم X واقع شده‌اند. این ژن‌های اختصاصی بیضه بر روی کروموزوم X، خانواده‌های ژنی را شکل می‌دهند که به‌وسیله توالی‌های معکوس DNA به هم مرتبط شده‌اند. خوشه‌های ژنی آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان روی کروموزوم X به‌طور معمول در دو ناحیه کروموزومی، یکی ناحیه تلومریک بین Xq24 تا Xq28 و دیگری ناحیه سانترومری بین Xp11.2 تا Xp11.4، قرار گرفته‌اند.[۷] مطالعه توالی کروموزوم X انسان نشان داده است که حدود ۱۰٪ از تمام ژن‌های روی کروموزوم X، به خانواده ژنی، آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان نسبت داده می‌شوند. در بیضه طبیعی، ژن‌های آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان که روی کروموزوم X قرار گرفته‌اند، به‌طور معمول در اسپرماتوگونی (سلول‌های لایه زاینده در حال تکثیر)، بیان می‌شوند.[۳]

بیان آنتی‌ژن‌های اختصاصی بیضه مستقر بر روی کروموزوم X در انواع مختلف تومورها، متفاوت است. بالاترین فراوانی بیان این آنتی‌ژن‌ها در سرطان‌های مثانه، ریه، تخمدان، هپاتوسلولار کارسینوما و ملانوما دیده شده است.[۸] بیان ژن‌های اختصاصی بیضه که روی کروموزوم X قرار دارند، به‌صورت موازی با هم صورت می‌گیرد و تومورهایی که آن‌ها را بیان می‌کنند تمایل به بیان چندین آنتی‌ژن اختصاصی بیضه موجود بر روی کروموزوم X، دارند. به‌عنوان نمونه، در یک مطالعه، نشان داده شده است که ۴۰٪ تومورهای پستان و ۶۵٪ از ملانوماها، سه یا بیشتر آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان وابسته به X، را بیان می‌کنند.[۸و۹]

از طرف دیگر، آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان که بر روی کروموزوم X قرار ندارند، در طول ژنوم توزیع شده‌اند و بیشتر، تشکیل خانواده‌های ژنی نمی‌دهند و جایگاه آن‌ها در داخل تکرارهای ژنومیک می‌باشد. در بیضه، این آنتی‌ژن‌ها بیشتر در مراحل انتهایی تمایز سلول‌های زایا، به‌طور نمونه در اسپرماتوگونی، بیان می‌شوند.[۱۰] به دلیل اینکه دو گروه از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در طول مراحل مختلف اسپرماتوژنز بیان می‌شوند، به‌نظر می‌رسد عملکرد آن‌ها متفاوت باشد. بیشتر آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در بیضه در مرحله اسپرماتوگونی از اسپرماتوژنز، بیان می‌شوند درحالی‌که به‌نظر می‌رسد بیان بقیه آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان محدود به سلول‌های هاپلویید می‌باشد.[۱۰]

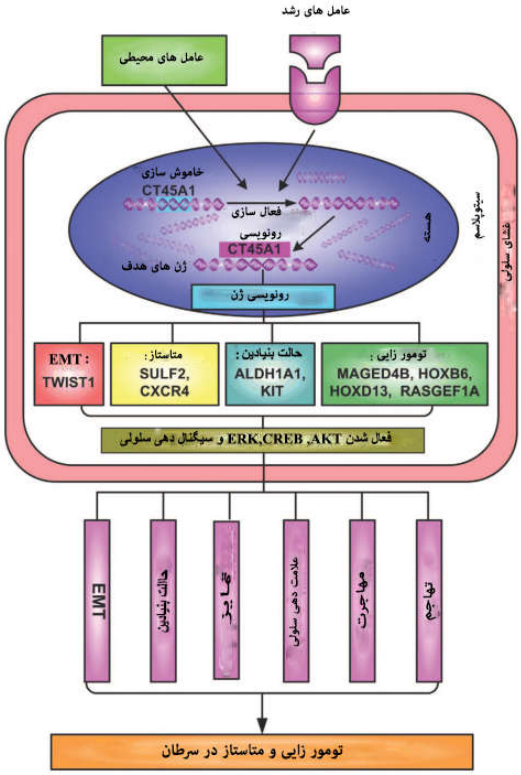
پروتیین‌های آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان افزون بر الگوهای بیانی محدود به بافت خود، چندین ویژگی مشترک دیگر نیز دارند. بیشتر آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان بیان هتروژن در بافت‌های سرطانی دارند و بیشتر در مراحل انتهایی تومور بیان می‌شوند و بیان آن‌ها در تومور با پیش‌آگهی بدی همراه است.[۳] عملکرد زیستی آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان هم در لایه زاینده و هم در تومورها به‌خوبی شناخته نشده است. بعضی از آن‌ها، به‌ویژه اعضای خانواده MAGE، ممکن است نقش کلیدی و مهمی در فرایند ایجاد تومور داشته باشند. عملکردهای احتمالی آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان می‌توانند در هشت گروه طبقه‌بندی شوند. ۱- اجزای ساختاری اسپرماتوزوا مانند TSGA10.[۴و۱۱] ۲- نقش احتمالی در تنظیم رونویسی مانند MAGE-A، SSX، HOM-TES-85، E2F like/HCA661، TAF7L، BRDT، PLU-1، BORIS و NXF2.[۱۲] ۳- نقش احتمالی در انتقال پیام مانند LIP1، SGY1 و MAGE.[۱۳] ۴- ویژگی‌های شبه‌هلیکازی مانند CAGE، HAGE.[۱۴] ۵- اتصالات سلول به سلول مانند SPA17، TPX1، ADAM2.[۱۵] ۶- عملکردهای آنزیمی مانند ADAM2، LIP1، TSP50، LDHC، TPTE.[۱۶] ۷- نقش احتمالی در مهار آپوپتوز مانند CAGE.[۱۷] ۸- اجزای کمپلکس سیناپتونمال مانند SCP1، SPO11.[۱۸]

در مجموع، داده‌ها درباره عملکرد آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان کامل نیست، اما به‌نظر می‌رسد که بیشتر این آنتی‌ژن‌ها ممکن است نقش احتمالی در تنظیم رونویسی داشته باشند. همچنین محصولات آن‌ها می‌توانند انواع متفاوتی از فرایندهای سلولی مانند پیام‌دهی، ترجمه و نوترکیبی کروموزومی را متاثر کنند.[۲] به‌عنوان نمونه، شکل ۱ خانواده *CT45A1* را نشان می‌دهد که جز پروتوانکوژن‌ها می‌باشد. فعال‌سازی این ژن‌ها سبب تومورزایی و متاستاز در سرطان‌ها می‌شود. عوامل محیطی و فاکتورهای رشد سبب روشن شدن رونویسی از ژن

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018

*CT45A1* در هسته می‌شود (که در حالت عادی خاموش است)، به‌دنبال این روشن‌سازی، *CT45A1* می‌تواند به‌طور مستقیم به ناحیه پروموتر ژن‌های هدف خود متصل شده یا با عوامل رونویسی تعامل کند که بدین‌وسیله منجر به تحریک رونویسی از چندین ژن کلیدی موثر در تومورزایی و متاستاز می‌شود، مانند ژن اصلی در EMT که *TWIST1* است، ژن‌های متاستاز مانند *SULF2* و *CXCR4*، ژن‌های حالت بنیادین (Stemness) مانند *ALDH1A1* و *KIT*، همچنین ژن‌های مسبب تومورزایی همانند *MAGED4B, HOXB6, HOXD13* و *RASGEF1A*. افزون بر این، بیان بالای *CT45* سبب فعال شدن مسیر سیگنالینگ ERK, CREB و AKT می‌شود که این مسیر به نوبه خود می‌تواند منجر به تحریک سرطان شود.[۱و۱۹و۲۰]

نام این ژن‌ها در واقع از الگوی بیان آن‌ها گرفته شده است، در تومورها، سلول‌های زایای تخمدان و بیضه و نیز در جفت بیان شده و بیان آن‌ها در بیش از دو بافت غیررده زایای سالم و طبیعی دیده




**شکل ۱: آبشار تومورزایی ناشی فعال‌سازی ژن *CT45A1***

نمی‌شود.[۲] پژوهش‌های انجام گرفته در بافت‌های بیان کننده آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان نشان داد که بیان این ژن‌ها در مراحل مختلف تمایز سلول‌های رده زایا مانند بیضه و نیز اندام‌های تولیدمثلی زنان دیده می‌شود.[۳و۷] در بیضه طبیعی آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان واقع بر روی کروموزوم X، اساسا در اسپرماتوگونی‌ها بیان می‌شوند، درحالی‌که غیرXها در مراحل دیرتر تمایز رده زایا، یعنی اسپرماتوسیت‌ها، بیان می‌شوند.[۹و۲۱]

بررسی‌های qRT-PCR نشان می‌دهد که این بیان در بافت‌های سوماتیک طبیعی مانند کبد، طحال و پانکراس کمتر از ۱٪ بیان این ژن‌ها در بافت بیضه است و این در حالی است که تکنیک Immunohistochemistry (IHC) بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در سطح پروتیین را در این بافت‌ها تایید نمی‌کنند.[۳] همچنین بیان تعدادی از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان مانند *NY-ESO-1* در سلول‌های بنیادی مزانشیمی بزرگ‌سالی و جنینی مشاهده شده است.[۲۲]

استفاده از تکنیک‌های پروفایلینگ mRNA مانند نمایش افتراقی، آنالیز آرایه الیگونوکلئوتید و آنالیز بیوانفورماتیک جهت مقایسه بانک mRNA بافت توموری در مقابل بافت طبیعی و یا بافت بیضه در مقابل بافت‌های دیگر مشخص کرده است که بیان این آنتی‌ژن‌ها گسترده‌تر از میزانی است که در ابتدا شناخته شده بود. Hofmann و همکارانش آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان را از نظر بیان به سه دسته تقسیم کردند. محدود به بیضه (مانند MAGE-A1 و MAGE-A2)، بیان انتخابی در بیضه (مانند BAGE، NY-ESO-1) و محدود به بیضه/مغز (مانند MAGE-A9).[۶]

همان‌طور که از نام آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان مشخص است، افزون بر بافت‌های طبیعی، در انواع وسیعی از تومورها با منشا بافت‌شناسی متفاوت نیز به‌طور ناهنجار بیان می‌شوند. داده‌های در دست در مورد بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در تومورهای مختلف، اساسا بر اساس آنالیز رونوشت‌های آن‌ها است. این داده‌ها آشکارکننده چندین ویژگی بیانی خاص آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در تومورها است. بیان یک آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان خاص می‌تواند نشان‌دهنده عبور از یک مرحله سرطان به مرحله دیگر باشد. به‌طور نمونه در لوسمی مزمن میلوییدی، بیان افزایش‌یافته *PRAME* نشان‌دهنده پیشرفت بیماری از فاز مزمن به فاز بحران انفجار (Blast crisis) است،[۲۳] در لوسمی حاد لنفوییدی بیان افزایش‌یافته *TSGA10* می‌تواند سبب تشخیص زودهنگام

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018

بیماری شود.[٢٤] همچنین دو بررسی صورت‌گرفته بر روی سرطان مثانه، آشکارکننده این موضوع است که میان بیان رونوشت MAGE و NY-ESO-1 و مرحله این سرطان ارتباط وجود دارد.[٢٥و٢٦] همچنین مشخص شده است که پیامدهای بدتر بیماری (مانند درجات بالاتر تومورهای متاستاتیک)، فراوانی بالاتری از بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان دارند، به‌عبارت دیگر بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان می‌تواند ارزش پیش‌آگهی بیماری داشته باشد. به‌عنوان نمونه در حالی که فقط ١٦٪ از تومورهای اولیه ملانوم بیان *MAGE-A1* دارند، اما به‌طور تقریبی نیمی از ملانومای متاستازی دارای بیان این آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان هستند.[٢٧] ارتباط بیان *PRAME* با میزان بقای بیماران مبتلا به لوسمی مزمن میلوییدی،[٢٨] پیش‌آگهی ضعیف‌تر مالتیپل میلوما در فراوانی بالاتر بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان،[٢١] توسعه بیماری دارای درجات بالاتر بدخیمی در سلول‌های سرطانی $CT45^{+}$، شواهد دیگری بر این ویژگی هستند.[١٠و٢٩] البته فرضیه "بیان بیشتر، بیماری شدیدتر" در مورد تمام آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان صدق نمی‌کند، به‌طور نمونه با وجود تفاوت در میزان بیان MAGE-A1 بین تومور اولیه و متاستاتیک، میزان بیان NY-ESO-1 در این بیماران ثابت می‌ماند.[٣٠]

نکته قابل توجه دیگر، بیان متفاوت آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در سرطان‌های مختلف است (جدول ١).

بر اساس فراوانی بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان، Chen، Caballero و همکارانشان سرطان‌ها را به سه دسته تقسیم کردند: CT-rich که میزان بالایی از بیان این آنتی‌ژن‌ها دارند، مانند سرطان مثانه، ملانوما، تخمدان و سرطان ریه سلول‌های غیرکوچک، تومورهای CT-intermediate (مانند سرطان‌های اپی‌تلیال مانند سرطان پستان و پروستات) تومورهایی هستند که سطح بیان متوسطی از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان را دارند و تومورهایی با سطح بیان پایین (مانند کارسینوم سلول کلیوی، سرطان کولورکتال، بدخیمی‌های هماتولوژیک مانند لنفوما/لوکمیا) جزو سرطان‌های CT-poor هستند.[٣٣-٣١] البته استثنائاتی نیز در این دسته‌بندی وجود دارد، به‌عنوان نمونه بیان بالای *CT7/MAGE-C1* در مالتیپل میلوما به‌عنوان یک بدخیمی هماتولوژیک دیده می‌شود که می‌تواند نشان‌دهنده نقش اختصاصی آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در این گونه موارد باشد.[٣٤] از طرف دیگر میزان بیان یک آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان معین از یک سرطان به سرطان دیگر متفاوت است.[٣٥]

**جدول ١: سطوح بیان mRNA، آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در سرطان‌های مختلف**

| آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان مورد بررسی | نوع تومور | سطح بیان mRNA | منابع |
|---|---|---|---|
| **NY-ESO-1** | ملانوما | ٪١٧-٢٤ | (٣٩و٤٠) |
| | سرطان مثانه | ٪٣٢-٨٠ | (٢٦) |
| | سرطان ریه سلول‌های غیرکوچک | ٪٢٧ | (٤١) |
| | سرطان کولون | ٪٢-١٠ | (٤٢) |
| | سرطان سلول کلیوی | تشخیص داده نشده | (٣٩) |
| | لنفوما | تشخیص داده نشده | (٣٩) |
| **MAGE-A3** | ملانوما | ٪٥٧-٧٦ | (٤٣) |
| | سرطان ریه سلول‌های غیرکوچک | ٪٣٥-٦٠ | (٤٤) |
| | سرطان مثانه | ٪٥٧ | (٤٠) |
| | سرطان اپی‌تلیال سنگفرشی | ٪٧٥ | (٤٥) |
| | کارسینوم کبدی | ٪٤٢ | (٣٩) |
| **BAGE** | کارسینوم کبدی | ٪٢١ | (٤٦) |
| | ملانوما | ٪١٤-٢٨ | (٤٧و٤٨) |
| | سرطان ریه سلول‌های غیرکوچک | ٪١٧-٢٠ | (٤٩و٥٠) |
| | سرطان مثانه | ٪١٥ | (٥١) |

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018

به‌طور نمونه بیان *MAGE-A1* در سرطان مثانه در ۲۲٪ موارد، اما در سرطان کبد در ۸۰٪ موارد گزارش شده است.[۵] درحالی‌که *NY-ESO-1* در ۸/۳٪ از بیماران NSCLC بیان می‌شود، اما ۱۰۰٪ بیماران لیپوسارکومای سلول‌های خونی آن را بیان می‌کنند و این شواهد حاکی از فعال شدن آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان خاص در تومورهای معین است.[۳۸-۳۶]

مطالعات صورت‌گرفته بر روی نمونه‌ها و رده‌های سلولی نشان می‌دهد که در یک تومور معین، بیان و یا عدم بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان به‌صورت همزمان انجام می‌شود (بیان خوشه‌ای یا چندگانه و به‌عبارت دیگر هم‌بیانی و یا عدم بیان هیچ‌کدام)، به این معنا که در صورت بیان یک آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان، احتمال بیان آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان دوم، به‌میزان زیادی افزایش می‌یابد و برعکس زیرگروه‌هایی از تومورها هستند که هیچ بیانی از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان ارزیابی‌شده ندارند.[۳و۹و۵۱] به‌عنوان نمونه Sahin و همکارانش نشان دادند درحالی‌که ۴۷٪ از تومورهای پستان هیچ بیانی از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان بررسی شده نداشتند، اما ۴۰٪ از آن‌ها حداقل سه نوع آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان را بیان نمودند.[۵۲و۵۳]

ویژگی بیانی بارز دیگر آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان هتروژنی بیان آن‌ها است که ممکن است بین انواع تومورهای مختلف یا در میان تومورهای متفاوت از یک نوع (هتروژنی بین توموری) و یا حتی بین سلول‌های متفاوت یک تومور (هتروژنی داخل توموری) مشاهده گردد.[۲] این هتروژنیتی پیامدهای منفی دارد، به‌عنوان نمونه باعث محدودیت درمان بیماران سرطانی می‌گردد. همچنین این ویژگی موجب ایمنی‌زایی ناقص سلول‌های سرطانی و در نتیجه کاهش کارایی واکسیناسیون می‌شود. پیدایش کلون‌های نئوپلاستیک فاقد بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان که از ایمنی اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان فرار می‌کنند، از دیگر پیامدهای هتروژنیتی تومورها است.[۵۴] با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی، بررسی نحوه بیان، ویژگی‌های بیوشیمیایی و جایگاه داخل سلولی آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان تسهیل شده است، به‌طوری‌که با استفاده از این آنتی‌بادی‌ها در تکنیک IHC حداقل سه الگوی بیانی رایج برای این پروتیین‌ها در بیضه به‌دست آمده است. الف- بیان غالب در اسپرماتوگونی بیشتر به‌عنوان پروتیین هسته‌ای، بیشتر آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان واقع بر روی X متعلق به این گروه هستند. ب- بیان غالب در اسپرماتوسیت‌های اولیه/ثانویه به‌عنوان پروتیین هسته‌ای. ج- بیان محدودشده در سلول‌های اسپرم بالغ به‌عنوان پروتیین سیتوپلاسمی.[۳و۵۱] با این وجود، مطالعات انجام‌گرفته در سرطان‌ها نشان‌دهنده ارتباط خوبی بین بیان mRNA و پروتیین در تومورها می‌باشند و نشان می‌دهند که در نمونه‌های توموری که سطوح mRNA آن‌ها بیشتر از ۱۰٪ بیان بیضه‌ای است، به‌طور تقریبی همیشه بیان قابل تشخیصی از پروتیین نیز وجود دارد و تومورهای با بیان کمتر از ۱٪ میزان بیان در بیضه، به‌طور معمول پروتیین قابل شناسایی ندارند.[۳] البته نباید خطای موجود در سنجش بیان پروتیین‌ها با تکنیک IHC را نادیده گرفت، به‌عنوان نمونه همولوژی توالی بین اعضای یک خانواده مانند MAGE-A می‌تواند باعث واکنش آنتی‌بادی مورد استفاده برای یک پروتیین معین با عضو دیگری از همان خانواده و کسب نتایج غیرقابل اطمینان شود.[۵۵] تعدادی از مطالعات صورت‌گرفته در سطح پروتیین در جدول ۲ خلاصه شده‌اند.

به‌علت محدود بودن تعداد مطالعات انجام‌گرفته در سطح پروتیین، ارتباط دادن بین بیان پروتیین‌های آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان با پیش‌آگهی و ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک بیماری مشکل می‌باشد، اما برخی مطالعات نشان‌دهنده فراوانی بالاتر این پروتیین‌ها در مراحل پیشرفته‌تر بیماری سرطان هستند.[۱۹و۶۰و۶۱]

ویژگی بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در سرطان، هتروژنی داخل توموری، توسط تکنیک IHC نیز تایید شده است (جدول ۲). در واقع بررسی‌های آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در سطح پروتیین آشکارکننده دو الگوی متفاوت توزیع فضایی این آنتی‌ژن‌ها می‌باشند، بیان هموژن که توسط پدیده کلونال توضیح داده می‌شود و بیان هتروژن که پیشنهادکننده نقش عوامل اپی‌ژنتیکی و یا سلول‌های بنیادی سرطان بودن سلول‌های $CT^+$ می‌باشد.[۳]

ازآنجایی‌که آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان اهداف ایده‌آلی برای ایمنی درمانی هستند، فهم مکانیسم‌های دخیل در تنظیم بیان آن‌ها باعث بهبود روش‌های درمان تومورهایی می‌شود که به‌طور فعال آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان را بیان می‌کنند. تنظیم بیان بیشتر ژن‌ها حاصل میانکنش بین DNA، هیستون‌ها و فاکتورهای رونویسی است که با همکاری یکدیگر باعث تغییر بین حالت فعال و غیرفعال از نظر رونویسی، در ساختمان کروماتین می‌شوند.[۶۲] مکانیسم‌های دخیل در تنظیم بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان را می‌توان به دو دسته کلی تقسیم نمود:

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018

**جدول ۲: سطوح بیان پروتیین‌های آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در سرطان‌های مختلف**

| آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان مورد بررسی | بافت‌های مورد آزمایش | نتایج بیان | منابع |
|---|---|---|---|
| **NY-ESO-1** | مجموعه‌ای از بافت‌های سالم و تعدادی از بافت‌های نئوپلاستیک | سالم: بیضه<br>تعدادی از سرطان‌های انسانی | (٥٦) |
| **تعدادی از اعضای MAGE** | مجموعه‌ای از بافت‌های سالم و بافت‌های سرطانی | سالم: بیضه<br>تعدادی از سرطان‌های انسانی | (٥٧) |
| **MAGE-A, MAGE-C1/CT7, MAGE-C2/CT10, NY-ESO-1 و GAGE** | سرطان سلول سنگفرشی حنجره | بیان هتروژن آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان | (٥٨) |
| **آنتی‌ژن‌های SSX** | زخم‌ها و رده‌های سلولی ملانوما | بیان هتروژن آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان | (٥٩) |

عوامل اپی‌ژنتیکی بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان توسط مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA و مدیفیکاسیون‌های هیستونی کنترل می‌شوند.

وجود جزایر CpG و نواحی غنی از CG در پروموتر بیشتر آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان نشانگر اهمیت متیلاسیون DNA در تنظیم بیان آن‌ها است.[۲] نخستین گزارش از حضور این مکانیسم در تنظیم بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان، توسط Weber و همکارانش به‌دست آمد که نشان دادند تیمار رده سلولی ملانومای انسانی با 5-aza-2-deoxycytidine (دسیتانین) باعث بیان از نو *MAGE-A1* می‌شود.[٦٣] پس از آن دانشمندان بسیاری اثر این عامل هیپومتیله‌کننده را بر بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان مختلف و در نمونه‌های سرطانی و رده‌های سلولی توموری مختلف نشان دادند.[٦٤-٦٨]

از طرفی مطالعات انجام‌گرفته نشان‌دهنده سطح پایین‌تر متیلاسیون جزایر CpG در سلول‌های زایا نسبت به سلول‌های سوماتیک و نیز دمتیلاسیون عمومی در سرطان‌ها است. بنابراین مجموع مشاهده القای بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان با استفاده از عوامل هیپومتیله‌کننده همراه با درک وجود هیپومتیلاسیون عمومی در ژنوم سلول‌های سرطانی، موید نقش متیلاسیون جزایر CpG در تنظیم بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان‌ها است.[٦٩و٧٠]

شاهد قطعی دخیل بودن وضعیت متیلاسیون پروموتر آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در کنترل بیان آن‌ها، از ترانسفکشن ژن‌های گزارشگر تحت کنترل پروموترهای متیله و غیرمتیله آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان به‌دست آمد.[٩و٦٨و٧١] دلیل دیگر بر اهمیت متیلاسیون DNA در تنظیم بیان این آنتی‌ژن‌ها، مشاهده متیلاسیون جزایر CpG در پروموتر تمام آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان واقع بر روی کروموزوم X، بافت‌های سوماتیک طبیعی است و فعال شدن این آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان طی مرحله برنامه‌ریزی دوباره اپی‌ژنتیکی طی اسپرماتوژنز می‌باشد.[٦٩و٧٢]

این مشاهدات پیشنهادکننده این است که فاکتور اصلی محدودکننده بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان، متیلاسیون DNA است. اما با وجود اهمیت بالای مکانیسم متیلاسیون DNA در تنظیم بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد، متیلاسیون DNA تنها مکانیسم تنظیمی این ژن‌ها نمی‌باشد. به‌عنوان نمونه در برخی سلول‌های توموری مانند سرطان کولون، با وجود هیپومتیلاسیون سراسری ژنوم، بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان نادر است.[٧٣-٧٥] از طرفی چندین آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان فاقد جزایر CpG نیز به عوامل هیپومتیله‌کننده پاسخ می‌دهند.[٣١و٧٦]

پدیده اپی‌ژنتیکی دیگر درگیر در تنظیم بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان، تغییرات پس ترجمه‌ای هیستون‌ها می‌باشد.[٧٧] استیلاسیون هیستون‌ها باعث القای بیان ژن شده و برعکس، فعالیت هیستون داستیلازها باعث فشرده شدن کروماتین و در نتیجه جلوگیری از دسترسی فاکتورهای رونویسی و NAR پلیمراز به DNA می‌شود، در نتیجه مهار این آنزیم‌ها باعث تنظیم افزایشی ژن‌ها مانند آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان می‌شود.[٣و٧٧]

متیلاسیون هیستونی نیز بر اساس اینکه بر کدام ریشه لیزین صورت گیرد، باعث مهار یا فعال‌سازی بیان ژن می‌شود، اثر این

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018

تغییرات نیز بر بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان اثبات شده است.[۲] گاهی مواقع مدیفیکاسیون هیستونی، در غیاب هیپرمتیلاسیون DNA، می‌تواند باعث سرکوب بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان شود.[۷۸]

دیگری عوامل غیر اپی‌ژنتیکی است. داده‌های رو به افزایشی از نقش عوامل غیر اپی‌ژنتیکی، مانند فاکتورهای رونویسی اختصاصی و مسیرهای سیگنالینگ، در تنظیم بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان وجود دارد.

Wang و همکارانش نشان دادند که IL-7 و GM-CSF باعث تنظیم افزایشی بیان *SPAN-xb* در سلول‌های میلومای چندگانه می‌شوند.[۷۹] در همین راستا، مطالعه صورت‌گرفته بر *SEMG1*، آشکارکننده افزایش بیان آن تحت تاثیر IL-4 و IL-6 می‌باشد.[۸۰] وجود گیرنده‌های سایتوکینی بر سطح سلول‌های توموری می‌تواند موید نقش تنظیمی سایتوکین‌ها بر بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان باشند.

شواهدی از وجود ارتباط بین تیروزین کینازها و بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان وجود دارد. دو مطالعه صورت‌گرفته روی نقش KIT (یک گیرنده تیروزین کینازی) نشان‌دهنده اثر القایی آن بر بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان است.[۸۱و۸۲] مطالعات صورت‌گرفته بر FGFR2 نشان می‌دهند که اثری مخالف KIT دارد، به‌طوری‌که فعال‌سازی آن باعث تنظیم کاهشی آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان خواهد شد.[۸۳و۸۴]

BORIS یکی از آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان غیر واقع بر روی کروموزوم X است که در سرطان‌ها از طریق هیپومتیلاسیون بیان می‌شود.[۸۵] این آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان پارالوگی از CFTC بوده و پژوهش‌های صورت‌گرفته نشان‌دهنده نقش کلیدی این آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان در بیان سایر آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان است.[۸۶و۸۷] در همین زمینه Kosala-Suzuki و همکارانش برای اولین‌بار تنظیم بیان یک آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان (TSP50) توسط یک آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان دیگر (BORIS)، را در محیط فیزیولوژیک نشان دادند.[۸۸]

پژوهش‌ها پیشنهاد می‌کنند که تعامل حالت اپی‌ژنتیکی پروموترهای آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان با فعال‌کننده‌های رونویسی اختصاصی باعث تنظیم بیان این آنتی‌ژن‌ها می‌شود. به‌عنوان نمونه مطالعه De Smet و همکارانش نشان‌دهنده فعال‌سازی *MAGE1* توسط دو محل اتصالی ETS (فاکتور رونویسی) موجود در پروموتر آن می‌باشد.[۸۹] افزون بر این مطالعه دیگری نشان می‌دهد که وجود موتاسیون در محل EST روی پروموتر ترانس ژن MAGE-A1 در سلول‌های بنیادی رویانی موش باعث کاهش هیپومتیلاسیون و در نتیجه کاهش فعالیت این پروموتر می‌شود.[۹۰] این یافته از فرضیه مطرح‌شده توسط Loriot و همکارانش که بیان می‌کند فعال‌سازی رونویسی در پروموترهای هیپومتیله آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در مقابل متیلاسیون de novo مقاومت می‌کند، حمایت می‌نماید.[۹۱]

افزون بر عوامل مطرح‌شده، عوامل دیگری نیز دارای نقش کنترلی بر بیان آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان می‌باشند. به‌عنوان نمونه بررسی Karpf و همکارانش نشان داد که cAMP باعث افزایش بیان *MAGE11* می‌شود.[۹۲] مطالعه دیگری نقش فعال‌کنندگی SP1 بر بیان *NY-ESO-1* را نشان می‌دهد.[۹۳] بر خلاف دو عامل پیشین، p53 نقش تنظیمی منفی بر بیان *BORIS* دارد.[۹۴]

ویژگی جالب دیگر، مهار انتخابی این ژن‌ها در سلول‌های سوماتیک طبیعی است، اینکه چرا این ژن‌ها در سلول‌های طبیعی بیان نمی‌شوند به‌طور کامل شناخته نشده است، اما یک احتمال وجود متیلاسیون فشرده در پروموتر این ژن‌ها در سلول‌های سوماتیک است که مانع از اثر عوامل هیپومتیله‌کننده می‌باشد.[۳] مانند مطالعه De Smet و همکارانش که نشان دادند متیلاسیون پروموتر در *MAGE* نوع I مانع از بیان این ژن‌ها در سلول‌های سوماتیک طبیعی می‌شود.[۶۴و۸۹] همچنین مشاهده تفاوت در سطوح نسبی فاکتورهای اتصالی به پروموتر *MAGE-A1* بین سلول‌های اپی‌تلیال سالم و توموری می‌تواند توضیح احتمالی فعال‌سازی ترجیحی آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در سلول‌های توموری نسبت به سلول‌های طبیعی باشد.[۹۵] احتمال دیگر در مورد بیان انتخابی آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان در سرطان‌ها، القای برنامه گامتوژنز در این سلول‌ها است. فعال شدن این برنامه ممکن است ناشی از وجود یک جهش در یک ژن اصلی یا فعال شدن یک ژن اصلی ناشی از جهش در سایر انکوژن‌ها و یا سرکوب‌کننده‌ها باشد. همچنین ممکن است فعال شدن یک آنتی‌ژن بیضه‌ای سرطان باعث فعال‌سازی سایر ژن‌های دخیل در برنامه گامتوژنز باشد.[۵۱]

آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان خانواده‌ای از ژن‌هایی هستند که در سلول‌های رده زایا و سرطان‌ها بیان می‌شوند. بیان این آنتی‌ژن‌ها ویژگی‌های منحصر به فردی از خود نشان می‌دهد، از جمله این ویژگی‌ها بیان هتروژن بین تومورهای متفاوت و حتی داخل یک تومور ویژه و نیز بیان چندگانه در یک تومور می‌باشند. به‌نظر می‌رسد مکانیسم‌های تنظیم بیان ژنی، نقش حیاتی در بروز چنین الگوهای بیانی

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018

جالب دارند.

تاکنون روش‌های درمانی متفاوتی مانند پرتودرمانی و شیمی‌درمانی جهت مقابله با سرطان توسعه یافته‌اند، اما ممکن است هدف‌گیری اختصاصی آنتی‌ژن‌هایی که به‌طور ویژه بر روی سلول‌های توموری بیان می‌شوند گامی اساسی در جهت درمان این دسته از بیماری‌های بدخیم بردارد. ازاین‌رو آنتی‌ژن‌های بیضه‌ای سرطان بر اساس الگوی بیانشان، در کانون توجه پژوهشگران برای توسعه واکسن‌ها و درمان‌های اختصاصی سلول‌های توموری قرار دارند. دو رویکرد کلی در به‌کارگیری این آنتی‌ژن‌ها در درمان سرطان عبارتند از استفاده از تعدیل‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی برای مهار بیان آن‌ها و نیز استفاده از واکسن‌های شناسایی‌کننده این آنتی‌ژن‌ها. به‌نظر می‌رسد کشف این آنتی‌ژن‌ها افقی وسیع در درمان بیماری سرطان گشوده باشد.

## References


1. Shang B, Gao A, Pan Y, Zhang G, Tu J, Zhou Y, et al. CT45A1 acts as a new proto-oncogene to trigger tumorigenesis and cancer metastasis. *Cell Death Dis* 2014;5:e1285.
2. Akers SN, Odunsi K, Karpf AR. Regulation of cancer germline antigen gene expression: implications for cancer immunotherapy. *Future Oncol* 2010;6(5):717-32.
3. Ghafouri-Fard S, Modarressi MH. Cancer-testis antigens: potential targets for cancer immunotherapy. *Arch Iran Med* 2009;12(4):395-404.
4. Behnam B, Modarressi MH, Conti V, Taylor KE, Puliti A, Wolfe J. Expression of Tsga10 sperm tail protein in embryogenesis and neural development: from cilium to cell division. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;344(4):1102-10.
5. Scanlan MJ, Simpson AJ, Old LJ. The cancer/testis genes: review, standardization, and commentary. *Cancer Immun* 2004;4:1.
6. Hofmann O, Caballero OL, Stevenson BJ, Chen YT, Cohen T, Chua R, et al. Genome-wide analysis of cancer/testis gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(51):20422-7.
7. Zendman AJ, Ruiter DJ, Van Muijen GN. Cancer/testis-associated genes: identification, expression profile, and putative function. *J Cell Physiol* 2003;194(3):272-88.
8. Mobasheri MB, Jahanzad I, Mohagheghi MA, Aarabi M, Farzan S, Modarressi MH. Expression of two testis-specific genes, TSGA10 and SYCP3, in different cancers regarding to their pathological features. *Cancer Detect Prev* 2007;31(4):296-302.
9. Fratta E, Coral S, Covre A, Parisi G, Colizzi F, Danielli R, et al. The biology of cancer testis antigens: putative function, regulation and therapeutic potential. *Mol Oncol* 2011;5(2):164-82.
10. Koop A, Sellami N, Adam-Klages S, Lettau M, Kabelitz D, Janssen O, et al. Down-regulation of the cancer/testis antigen 45 (CT45) is associated with altered tumor cell morphology, adhesion and migration. *Cell Commun Signal* 2013;11:41.
11. Modarressi MH, Cameron J, Taylor KE, Wolfe J. Identification and characterisation of a novel gene, TSGA10, expressed in testis. *Gene* 2001;262(1-2):249-55.
12. Pointud JC, Mengus G, Brancorsini S, Monaco L, Parvinen M, Sassone-Corsi P, et al. The intracellular localisation of TAF7L, a paralogue of transcription factor TFIID subunit TAF7, is developmentally regulated during male germ-cell differentiation. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 9):1847-58.
13. Laduron S, Deplus R, Zhou S, Kholmanskikh O, Godelaine D, De Smet C, et al. MAGE-A1 interacts with adaptor SKIP and the deacetylase HDAC1 to repress transcription. *Nucleic Acids Res* 2004;32(14):4340-50.
14. Martelange V, De Smet C, De Plaen E, Lurquin C, Boon T. Identification on a human sarcoma of two new genes with tumor-specific expression. *Cancer Res* 2000;60(14):3848-55.
15. De Jong A, Buchli R, Robbins D. Characterization of sperm protein 17 in human somatic and neoplastic tissue. *Cancer Lett* 2002;186(2):201-9.
16. Zhou L, Bao YL, Zhang Y, Wu Y, Yu CL, Huang YX, et al. Knockdown of TSP50 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in P19 cells. *IUBMB Life* 2010;62(11):825-32.
17. Cilensek ZM, Yehiely F, Kular RK, Deiss LP. A member of the GAGE family of tumor antigens is an anti-apoptotic gene that confers resistance to Fas/CD95/APO-1, Interferon-gamma, taxol and gamma-irradiation. *Cancer Biol Ther* 2002;1(4):380-7.
18. Loidl J. The hidden talents of SPO11. *Dev Cell* 2013;24(2):123-4.
19. Salmaninejad A, Zamani MR, Pourvahedi M, Golchehre Z, Hosseini Bereshneh A, Rezaei N. Cancer/testis antigens: expression, regulation, tumor invasion, and use in immunotherapy of cancers. *Immunol Invest* 2016;45(7):619-40.
20. Fazilaty H, Gardaneh M, Bahrami T, Salmaninejad A, Behnam B. Crosstalk between breast cancer stem cells and metastatic niche: emerging molecular metastasis pathway? *Tumour Biol* 2013;34(4):2019-30.
21. Meklat F, Li Z, Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Jewell A, et al. Cancer-testis antigens in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136(6):769-76.
22. Cronwright G, Le Blanc K, Götherström C, Darcy P, Ehnman M, Brodin B. Cancer/testis antigen expression in human mesenchymal stem cells: down-regulation of SSX impairs cell migration and matrix metalloproteinase 2 expression. *Cancer Res* 2005;65(6):2207-15.
23. Radich JP, Dai H, Mao M, Oehler V, Schelter J, Druker B, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(8):2794-799.
24. Mobasheri MB, Modarressi MH, Shabani M, Asgarian H, Sharifian RA, Vossough P, et al. Expression of the testis-specific gene, TSGA10, in Iranian patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leuk Res* 2006;30(7):883-9.
25. Patard JJ1, Brasseur F, Gil-Diez S, Radvanyi F, Marchand M, François P, et al. Expression of MAGE genes in transitional-cell carcinomas of the urinary bladder. *Int J Cancer* 1995;64(1):60-4.
26. Kurashige T, Noguchi Y, Saika T, Ono T, Nagata Y, Jungbluth A, et al. Ny-ESO-1 expression and immunogenicity associated with transitional cell carcinoma: correlation with tumor grade. *Cancer Res* 2001;61(12):4671-4.
27. Brasseur F, Rimoldi D, Liénard D, Lethé B ,Carrel S, Arienti F, et al. Expression of MAGE genes in primary and metastatic cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 1995;63(3):375-80.
28. Luetkens T, Schafhausen P, Uhlich F, Stasche T, Akbulak R, Bartels BM, et al. Expression, epigenetic regulation, and humoral immunogenicity of cancer-testis antigens in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2010;34(12):1647-55.
29. Yazarloo F, Shirkoohi R, Mobasheri MB, Emami A, Modarressi MH. Expression analysis of four testis-specific genes AURKC, OIP5, PIWIL2 and TAF7L in acute myeloid leukemia: a gender-dependent expression pattern. *Med Oncol* 2013;30(1):368.
30. Barrow C, Browning J, MacGregor D, Davis ID, Sturrock S, Jungbluth AA, et al. Tumor antigen expression in melanoma varies according to antigen and stage. *Clin Cancer Res* 2006;12(3 Pt 1):764-71.
31. Krishnadas DK, Bai F, Lucas KG. Cancer testis antigen and immunotherapy. *Immunotargets Ther* 2013;2:11-9.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018


32. Salmaninejad A, Ghadami S, Dizaji MZ, Golchehre Z, Estiar MA, Zamani MR, et al. Molecular characterization of KRAS, BRAF, and EGFR genes in cases with prostatic adenocarcinoma; reporting bioinformatics description and recurrent mutations. *Clin Lab* 2015;61(7):749-59.
33. Nourazarian AR, Kangari P, Salmaninejad A. Roles of oxidative stress in the development and progression of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(12):4745-51.
34. Heidebrecht HJ, Claviez A, Kruse ML, Pollmann M, Buck F, Harder S, et al. Characterization and expression of CT45 in Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(16):4804-11
35. Seifi-Alan M, Shamsi R, Ghafouri-Fard S, Mirfakhraie R, Zare-Abdollahi D, Movafagh A, et al. Expression analysis of two cancer-testis genes, FBXO39 and TDRD4, in breast cancer tissues and cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;14(11):6625-9.
36. Yoshida N, Abe H, Ohkuri T, Wakita D, Sato M, Noguchi D, et al. Expression of the MAGE-A4 and NY-ESO-1 cancer-testis antigens and T cell infiltration in non-small cell lung carcinoma and their prognostic significance. *Int J Oncol* 2006;28(5):1089-98.
37. Pollack SM, Jungbluth AA, Hoch BL, Farrar EA, Bleakley M, Schneider DJ, et al. NY-ESO-1 is a ubiquitous immunotherapeutic target antigen for patients with myxoid/round cell liposarcoma. *Cancer* 2012;118(18):4564-70.
38. Salmaninejad A, Estiar MA, Gill RK, Shih JH, Hewitt S, Jeon HS, et al. Expression analysis of p16, c-Myc, and mSin3A in non-small cell lung cancer by Computer Aided Scoring and Analysis (CASA). *Clin Lab* 2015;61(5-6):549-59.
39. Chen YT, Scanlan MJ, Sahin U, Türeci O, Gure AO, Tsang S, et al. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(5):1914-8.
40. Van Der Bruggen P, Zhang Y, Chaux P, Stroobant V, Panichelli C, Schultz ES, et al. Tumor-specific shared antigenic peptides recognized by human T cells. *Immunol Rev* 2002;188:51-64.
41. Gure AO, Chua R, Williamson B, Gonen M, Ferrera CA, Gnjatic S, et al. Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non–small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(22):8055-62.
42. Li M, Yuan Y-H, Han Y, Liu Y-X, Yan L, Wang Y, et al. Expression profile of cancer-testis genes in 121 human colorectal cancer tissue and adjacent normal tissue. *Clin Cancer Res* 2005;11(5):1809-14..
43. Roeder C, Schuler-Thurner B, Berchtold S, Vieth G, Von Den Driesch P, Schuler G, et al. MAGE-A3 is a frequent tumor antigen of metastasized melanoma. *Arch Dermatol Res* 2005;296(7):314-9.
44. Forghanifard MM, Gholamin M, Farshchian M, Moaven O, Memar B, Abbaszadegan MR. Cancer-testis gene expression profiling in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2011;12(3):191-7.
45. Weinert BT, Krishnadath KK, Milano F, Pedersen AW, Claesson MH, Zocca MB. Real-time PCR analysis of genes encoding tumor antigens in esophageal tumors and a cancer vaccine. *Cancer Immun* 2009;9:9.
46. Kobayashi Y, Higashi T, Nouso K, Nakatsukasa H, Ishizaki M, Kaneyoshi T, et al. Expression of MAGE, GAGE and BAGE genes in human liver diseases: utility as molecular markers for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32(4):612-7.
47. Boël P, Wildmann C, Sensi ML, Brasseur R, Renauld JC, Coulie P, et al. BAGE: a new gene encoding an antigen recognized on human melanomas by cytolytic T lymphocytes. *Immunity* 1995;2(2):167-75.
48. Ruault M, van der Bruggen P, Brun ME, Boyle S, Roizès G, De Sario A. New BAGE (B melanoma antigen) genes mapping to the juxtacentromeric regions of human chromosomes 13 and 21 have a cancer/testis expression profile. *Eur J Hum Genet* 2002;10(12):833-40.
49. Melloni G, Ferreri AJ, Russo V, Gattinoni L, Arrigoni G, Ceresoli GL, et al. Prognostic significance of cancer-testis gene expression in resected non-small cell lung cancer patients. *Oncol Rep* 2004;12(1):145-51.
50. Tajima K, Obata Y, Tamaki H, Yoshida M, Chen YT, Scanlan MJ, et al. Expression of cancer/testis (CT) antigens in lung cancer. *Lung Cancer* 2003;42(1):23-33.
51. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2002;188:22-32.
52. Sahin U, Türeci Ö, Chen YT, Seitz G, Villena-Heinsen C, Old LJ, et al. Expression of multiple cancer/testis (CT) antigens in breast cancer and melanoma: basis for polyvalent CT vaccine strategies. *Int J Cancer* 1998;78(3):387-9.
53. Scanlan MJ, Altorki NK, Gure AO, Williamson B, Jungbluth A, Chen YT, et al. Expression of cancer-testis antigens in lung cancer: definition of bromodomain testis-specific gene (BRDT) as a new CT gene, CT9. *Cancer Lett* 2000;150(2):155-64.
54. Sigalotti L, Fratta E, Coral S, Tanzarella S, Danielli R, Colizzi F, et al. Intratumor heterogeneity of cancer/testis antigens expression in human cutaneous melanoma is methylation-regulated and functionally reverted by 5-aza-2'-deoxycytidine. *Cancer Res* 2004;64(24):9167-71.
55. Jungbluth AA, Ely S, DiLiberto M, Niesvizky R, Williamson B, Frosina D, et al. The cancer-testis antigens CT7 (MAGE-C1) and MAGE-A3/6 are commonly expressed in multiple myeloma and correlate with plasma-cell proliferation. *Blood* 2005;106(1):167-74.
56. Jungbluth AA, Chen YT, Stockert E, Busam KJ, Kolb D, Iversen K, et al. Immunohistochemical analysis of NY-ESO-1 antigen expression in normal and malignant human tissues. *Int J Cancer* 2001;92(6):856-60.
57. Jungbluth AA, Busam KJ, Kolb D, Iversen K, Coplan K, Chen YT, et al. Expression of MAGE-antigens in normal tissues and cancer. *Int J Cancer* 2001;92(6):856-60.
58. Figueiredo DL, Mamede R, Spagnoli GC, Silva WA, Zago M, Neder L, et al. High expression of cancer testis antigens MAGE-A, MAGE-C1/CT7, MAGE-C2/CT10, NY-ESO-1, and gage in advanced squamous cell carcinoma of the larynx. *Head Neck* 2011;33(5):702-7.
59. dos Santos NR ,Torensma R, de Vries TJ, Schreurs MW, de Bruijn DR, Kater-Baats E, et al. Heterogeneous expression of the SSX cancer/testis antigens in human melanoma lesions and cell lines. *Cancer Res* 2000;60(6):1654-62.
60. Jungbluth AA, Chen YT, Busam KJ, Coplan K, Kolb D, Iversen K, et al. CT7 (MAGE-C1) antigen expression in normal and neoplastic tissues. *Int J Cancer* 2002;99(6):839-45.
61. Hofbauer G, Schaefer C, Noppen C, Böni R, Kamarashev J, Nestle FO, et al. MAGE-3 immunoreactivity in formalin-fixed, paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution. *Am J Pathol* 1997;151(6):1549-53.
62. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002;3(6):415-28.
63. Weber J, Salgaller M, Samid D, Johnson B, Herlyn M, Lassam N, et al. Expression of the MAGE-1 tumor antigen is up-regulated by the demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine. *Cancer Res* 1994;54(7):1766-71.
64. De Smet C, Lurquin C ,Lethé B, Martelange V, Boon T. DNA methylation is the primary silencing mechanism for a set of germ line-and tumor-specific genes with a CpG-rich promoter. *Mol Cell Biol* 1999;19(11):7327-35.
65. Menendez L, Walker D, Matyunina LV, Dickerson EB, Bowen NJ, Polavarapu N, et al. Identification of candidate methylation-responsive genes in ovarian cancer. *Mol Cancer* 2007;6:10.
66. Cho B, Lee H, Jeong S, Bang YJ, Lee HJ, Hwang KS, et al. Promoter hypomethylation of a novel cancer/testis antigen gene CAGE is correlated with its aberrant expression and is seen in premalignant stage of gastric carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;307(1):52-63.
67. Roman-Gomez J, Jimenez-Velasco A, Agirre X, Castillejo JA, Navarro G, Jose-Eneriz ES, et al. Epigenetic regulation of PRAME gene in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2007;31(11):1521-8.
68. Park JH, Song MH, Lee CH, Lee MK, Park YM, Old L, et al. Expression of the human cancer/testis antigen NY-SAR-35 is activated by CpG island hypomethylation. *Biotechnol Lett* 2011;33(6):1085-91.
69. De Smet C, De Backer O, Faraoni I, Lurquin C, Brasseur F, Boon T. The activation of human gene MAGE-1 in tumor cells is correlated with genome-wide demethylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(14):7149-53.
70. Gama-Sosa MA, Slagel VA, Trewyn RW, Oxenhandler R, Kuo KC, Gehrke CW, et al. The 5-methylcytosine content of DNA from human tumors. *Nucleic Acids Res* 1983;11(19):6883-94.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018

71. Sigalotti L, Coral S, Nardi G, Spessotto A, Cortini E, Cattarossi I, et al. Promoter methylation controls the expression of MAGE2, 3 and 4 genes in human cutaneous melanoma. *J Immunother* 2002;25(1):16-26.
72. Simpson AJ, Caballero OL, Jungbluth A, Chen YT, Old LJ. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(8):615-25.
73. Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR, Feinberg AP. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science* 1985;228(4696):187-90.
74. Lim SH, Zhang Y, Zhang J. Cancer-testis antigens: the current status on antigen regulation and potential clinical use. *Am J Blood Res* 2012;2(1):29-35.
75. Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, et al. Inhibition of GSK-3β activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. *Cancer Sci* 2007;98(9):1388-93.
76. Zendman AJ, Zschocke J, van Kraats AA, de Wit NJ, Kurpisz M, Weidle UH, et al. The human SPANX multigene family: genomic organization, alignment and expression in male germ cells and tumor cell lines. *Gene* 2003;309(2):125-33.
77. Karpf AR. A potential role for epigenetic modulatory drugs in the enhancement of cancer/germ-line antigen vaccine efficacy. *Epigenetics* 2006;1(3):116-20.
78. Sun F, Chan E, Wu Z, Yang X, Marquez VE, Yu Q. Combinatorial pharmacologic approaches target EZH2-mediated gene repression in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2009;8(12):3191-202.
79. Wang Z, Zhang J, Zhang Y, Lim SH. SPAN-Xb expression in myeloma cells is dependent on promoter hypomethylation and can be upregulated pharmacologically. *Int J Cancer* 2006;118(6):1436-44.
80. Zhang Y, Wang Z, Zhang J, Lim SH. Core promoter sequence of SEMG I spans between the two putative GATA-1 binding domains and is responsive to IL-4 and IL-6 in myeloma cells. *Leuk Res* 2009;33(1):166-9.
81. Hoei-Hansen CE, Kraggerud SM, Abeler VM, Kærn J, Rajpert-De Meyts E, Lothe RA. Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Mol Cancer* 2007;6:12.
82. Yang B, Wu J, Maddodi N, Ma Y, Setaluri V, Longley BJ. Epigenetic control of MAGE gene expression by the KIT tyrosine kinase. *J Invest Dermatol* 2007;127(9):2123-8.
83. Kondo T, Zhu X, Asa SL, Ezzat S. The cancer/testis antigen melanoma-associated antigen-A3/A6 is a novel target of fibroblast growth factor receptor 2-IIIb through histone H3 modifications in thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(16):4713-20.
84. Zhu X, Asa SL, Ezzat S. Fibroblast growth factor 2 and estrogen control the balance of histone 3 modifications targeting MAGE-A3 in pituitary neoplasia. *Clin Cancer Res* 2008;14(7):1984-96.
85. Hoffmann MJ, Müller M, Engers R, Schulz WA. Epigenetic control of CTCFL/BORIS and OCT4 expression in urogenital malignancies. *Biochem Pharmacol* 2006;72(11):1577-88.
86. Hong JA, Kang Y, Abdullaev Z, Flanagan PT, Pack SD, Fischette MR, et al. Reciprocal binding of CTCF and BORIS to the NY-ESO-1 promoter coincides with derepression of this cancer-testis gene in lung cancer cells. *Cancer Res* 2005;65(17):7763-74.
87. Vatolin S, Abdullaev Z, Pack SD, Flanagan PT, Custer M, Loukinov DI, et al. Conditional expression of the CTCF-paralogous transcriptional factor BORIS in normal cells results in demethylation and derepression of MAGE-A1 and reactivation of other cancer-testis genes. *Cancer Res* 2005;65(17):7751-62.
88. Kosaka-Suzuki N, Suzuki T, Pugacheva EM, Vostrov AA, Morse HC, Loukinov D, et al. Transcription factor BORIS (Brother of the Regulator of Imprinted Sites) directly induces expression of a cancer-testis antigen, TSP50, through regulated binding of BORIS to the promoter. *J Biol Chem* 2011;286(31):27378-88.
89. De Smet C, Courtois SJ, Faraoni I, Lurquin C, Szikora J-P, De Backer O, et al. Involvement of two Ets binding sites in the transcriptional activation of the MAGE1 gene. *Immunogenetics* 1995;42(4):282-90.
90. Loriot A, Sterpin C, De Backer O, De Smet C. Mouse embryonic stem cells induce targeted DNA demethylation within human MAGE-A1 transgenes. *Epigenetics* 2008;3(1):38-42.
91. Loriot A, De Plaen E, Boon T, De Smet C. Transient down-regulation of DNMT1 methyltransferase leads to activation and stable hypomethylation of MAGE-A1 in melanoma cells. *J Biol Chem* 2006;281(15):10118-26.
92. Karpf AR, Bai S, James SR, Mohler JL, Wilson EM. Increased expression of androgen receptor coregulator MAGE-11 in prostate cancer by DNA hypomethylation and cyclic AMP. *Mol Cancer Res* 2009;7(4):523-35.
93. Kang Y, Hong JA, Chen GA, Nguyen DM, Schrump DS. Dynamic transcriptional regulatory complexes including BORIS, CTCF and Sp1 modulate NY-ESO-1 expression in lung cancer cells. *Oncogene* 2007;26(30):4394-403.
94. Renaud S, Pugacheva EM, Delgado MD, Braunschweig R, Abdullaev Z, Loukinov D, et al. Expression of the CTCF-paralogous cancer-testis gene, brother of the regulator of imprinted sites (BORIS), is regulated by three alternative promoters modulated by CpG methylation and by CTCF and p53 transcription factors. *Nucleic Acids Res* 2007;35(21):7372-88.
95. Karpf AR, Lasek AW, Ririe TO, Hanks AN, Grossman D, Jones DA. Limited gene activation in tumor and normal epithelial cells treated with the DNA methyltransferase inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Mol Pharmacol* 2004;65(1):18-27.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 11:33 IRST on Friday October 19th 2018

TUMJ Tehran University Medical Journal, April 2018; Vol. 76, No. 1: 1-11 Review Article

# An introduction to expression and regulation of cancer/testis antigens (CTAs): *review article*

Arash Salmaninejad M.Sc.[1]
Zahra Golchehre M.Sc.[2]
Mohammad Bagher Eskandari B.Sc.[3]
Eskandar Taghizadeh M.Sc.[4]
Abbas Shakoori M.D., Ph.D.[2*]

*1- Department of Medical Genetics, Student Research Committee, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.*
*2- Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
*3- Department of Genetics, Islamic Azad University of Damghan, Damghan, Iran.*
*4- Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.*

[*] Corresponding author: Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Poursina St., 16-Azar St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 66914545
E-mail: shakooria@tums.ac.ir

## Abstract

Received: 14 Jun. 2017 Revised: 21 Jun. 2017 Accepted: 06 Mar. 2018 Available online: 16 Mar. 2018

Cancer/testis antigens (CTAs) are a kind of antigens that their expression mostly is restricted in testis and female's genital organs. Tumor cells often express antigens whose expression is normally limited to germ cells. CTAs are composed of a vast gene family of closely related members and are commonly classified into two groups: the CT-X antigens that are encoded by the X chromosome and the non-X CTAs that are encoded by the autosomes. CTA are extensively and variably dispersed between tumors of diverse histotypes. CTA are broadly expressed in tumors, but not in normal tissue except for testis that is not available to the immune system, actually, the blood-testis barrier and the lack of HLA class I expression on the surface of germ cells avoid the immune system from the interaction with CTA proteins to be identified as non-self-structures. Consequently, CTA can be regarded as fundamentally tumor-speci c targets. With extensive investigations on the function of this important biological molecules, their functions are somewhat revealed. Because of their high immunogenicity, tumor-limited, and biased expression, detection of these molecules provides unprecedented chances for further research and clinical development in the eld of immunotherapy and cancer diagnosis. Also, growing evidence discloses that a number of CTAs stimulate epithelial mesenchymal transition (EMT) and generation of cancer stem-like cells, increasing metastasis, invasion and tumorigenesis. According to recent clinical attention, more features of CTA regulation are explored. CTA expression has been confirmed in a variety of human cancer tissues and some of them have been discovered to cause humoral and/or cellular immune responses in cancer patients, likewise, they displayed intertumor and intratumor heterogeneity in expression levels. CTAs are excellent targets for targeted tumor therapy, anticancer drug discovery, and diagnostic biomarkers, similarly, appreciated genes in the study of promoting tumorigenesis, immunotherapy, and malignant progression. This review summaries and classifies our current understanding of the complex and biased process of CTAs mRNA and protein expression in cancer, and provide the most current information on their function and regulation.

***Keywords:*** cancer, gene expression, tumor-associated antigens.