

· 述 评 ·

前列腺干细胞抗原与前列腺癌

刘德忠*, 张晓毅, 邹 练

(中国人民解放军第二炮兵总医院泌尿外科, 北京 100088)

【摘 要】人们对前列腺癌早期诊断的标志物及理想的治疗靶点的探寻从未停止过脚步。迄今为止, 一批潜在的将用于诊治前列腺癌的候选蛋白逐步浮现。其中一个新发现的重要的生物标志物是前列腺干细胞抗原(PSCA)。PSCA是一种糖化磷脂酰肌醇(GPI)锚定的细胞膜表面糖蛋白, 属于Thy-1/Ly-6家族成员之一, 在人前列腺癌细胞中高表达, 在正常前列腺组织中表达有限。正是这样的组织特异性, 使其成为前列腺癌诊断和预后判断的一个潜在的标志物和颇具吸引力的免疫治疗的候选靶点。研究显示, PSCA表达的增加与前列腺癌Gleason评分、肿瘤分期和骨转移均具有相关性。PSCA作为前列腺癌特异的膜抗原, 具有严格的表达模式, 现其已被作为免疫治疗的靶点而进行深入研究, 如利用单克隆抗体、结合细胞毒的抗体、遗传工程T细胞、PSCA疫苗和负载肽段的树突状细胞(DC)等手段进行免疫治疗。本文主要对PSCA在前列腺癌诊断、预后判断、治疗等方面的研究加以综述, 同时简要介绍一些PSCA在其他肿瘤中与在前列腺癌中表达情况不同的研究报告。

【关键词】前列腺干细胞抗原; 前列腺肿瘤; 诊断; 治疗; 预后

【中图分类号】 R737.25

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00121

Prostate stem cell antigen and prostate cancer

LIU De-Zhong*, ZHANG Xiao-Yi, ZOU Lian

(Department of Urology, Second Artillery General Hospital of PLA, Beijing 100088, China)

【Abstract】 The pursuit of early diagnostic biomarker and ideal therapeutic target for prostate cancer has never been stopped. So far, a number of proteins have emerged as potential clinical candidates in the treatment. One of most important novel biomarker is prostate stem cell antigen (PSCA). PSCA is a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored cell surface protein that belongs to the LY-6/thy-1 family. It is highly over-expressed in human prostate cancer cells, but is mildly expressed in normal tissues. This restricted expression profile makes it be a potential biomarker of diagnosis and prognosis for prostate cancer, and an attractive candidate target for immunotherapy. Many investigations have revealed that PSCA expression is positively correlated with Gleason score, tumor stage and bone metastasis in prostate cancer. Since PSCA is a prostate cancer-specific membrane antigen and has restricted pattern of expression, it has been targeted in several immunotherapeutic strategies, including monoclonal antibodies, antibodies conjugated to cytotoxins, genetically engineered T cells, PSCA vaccination and peptide-loaded dendritic cells (DC). This article presents the currents progress of PSCA in the diagnosis, prognosis and therapy for prostate cancer, and provides a general introduction of some different findings about its expression in other cancers.

【Key words】 prostate stem cell antigen; prostatic neoplasms; diagnosis, therapy; prognosis

Corresponding author: LIU De-Zhong, E-mail: ldzh0558@126.com

目前, 用于前列腺癌的早期诊断和筛查的所谓肿瘤标志物主要还是前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA), 但由于其敏感性和特异性不高, 并受年龄、种族、前列腺大小、炎症、机械刺激等诸多因素影响, 使其应用受到限制, 而且由于它是一种分泌性蛋白质, 不能稳定地表达于肿瘤细胞表面, 也不适合作为特异性治疗靶点。近年来,

不断有新的“候选”前列腺肿瘤标志物被发现, 如前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)、早期前列腺癌抗原(early prostate cancer antigen, EPCA)、前列腺癌基因3(prostate cancer gene 3, PCA3)以及肌氨酸等, 但它们均处于研究阶段, 尚未能取代PSA。1998年, Reiter等^[1]发现的前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen,

PSCA)不仅具有较高的前列腺组织特异性,而且具有在正常前列腺组织中低表达、在前列腺癌组织及转移瘤中高表达的特点,其与肿瘤的病理分级、临床分期呈正相关^[2,3]。因此,PSCA作为前列腺癌诊断、治疗及预后判断的潜在靶点引起广泛关注。本文主要就PSCA与前列腺癌在这些方面的研究作一介绍。

1 PSCA概况

PSCA最早是由Reiter等^[1]在前列腺癌动物模型LAPC-4鼠的前列腺上皮细胞表面发现的,它是一种前列腺特异性表达的糖化磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)锚定的细胞膜表面糖蛋白,由于其锚定在细胞膜的表面,所以不形成分泌形式。因其基因30%与干细胞抗原2(stem cell antigen-2, SCA-2)同源,又来源于前列腺,因此被命名为PSCA。Reiter等^[1]的早期研究发现,PSCA仅表达于前列腺基底细胞,而在基底膜、分泌性上皮细胞和浸润的淋巴细胞中均无表达。Gu等^[2]进一步应用免疫组织化学技术进行研究发现,PSCA在膀胱移行上皮、肾集合管、胃和结肠的内分泌细胞中也有少量表达,但其表达水平不足正常前列腺组织的1%。Dannull等^[4]应用RT-PCR方法检测睾丸、脾、肝、肾、淋巴结等组织均未见PSCA表达。目前认为,PSCA为前列腺组织特异性的细胞膜抗原。

PSCA是Thy-1/Ly-6家族成员之一,由123个氨基酸组成,其氨基酸序列包括该家族特征性的1条N端的疏水序列、1条C端的GPI锚定序列和4个N-糖基化位点以及数量相当的高度保守的半胱氨酸残基。PSCA由单拷贝基因所编码,为1个660bp的片段,包括了4个外显子——1个编码5'端非转录区、2个转录区和1个3'端非转录区。该基因定位于8号染色体的q24.2带^[1]。8q是大多数晚期及复发性前列腺癌中等位基因获得并扩增的区域^[5]。因此,PSCA被认为是预后不良的指标。但这些结构特点也为PSCA研究前列腺癌的病因、早期诊断以及基因治疗提供了有用的信息。

PSCA的具体功能目前还不明确。根据其家族同系物的功能特点,Reiter等^[1]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,推断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。

2 PSCA与前列腺癌的关系

PSCA最早就是由Reiter等^[1]在研究前列腺癌基因表达的过程中,利用特征性差异分析法在人前列

腺癌动物模型鼠中发现并命名的,并认为其与前列腺癌的发生、发展有关。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瘤中高度表达,且表达定位于前列腺癌细胞,而细胞间质和肌肉无表达^[1,2]。

Gu等^[2]的研究显示,PSCA在正常前列腺组织中的表达低于在癌组织中的表达,PSCA表达增加伴随着肿瘤分期、分级的增加以及雄激素非依赖性的产生;PSCA在骨转移灶中的表达水平较原发灶上调。Lam等^[6]的研究也显示,前列腺癌发生骨髓、淋巴结和肝转移的病例,其PSCA的表达呈阳性,其中骨髓转移病例的阳性表达更强。

有趣的是,虽然PSCA有望成为识别前列腺肿瘤的生物标志物,但是其在其他的一些组织及肿瘤中也有表达,包括胰岛^[7]、胰腺腺癌^[8-10]、移行细胞癌^[11,12]、肾细胞癌^[13]、卵巢黏液瘤^[14]、弥漫型胃癌^[15]和神经胶质瘤^[16]等。同时,在这些肿瘤中发现了与其在前列腺癌中不一样的表达现象。Elsamman等^[11]报道,PSCA在膀胱癌中的表达比正常尿路上皮高,但是,它在浅表膀胱癌中的表达又比浸润性癌高,PSCA的表达与浅表性膀胱癌的复发呈负相关。另有报道,PSCA在食管癌、胃癌和胆囊癌中的表达下调^[17-19]。这些发现既显示出PSCA功能的复杂性及其广阔的研究和应用前景,也使人们对其针对前列腺癌的特异性提出了质疑,这有待进一步探究。

3 PSCA与前列腺癌的诊断和预后

目前,在前列腺癌的早期诊断中应用最广泛的仍然是PSA,PSA的发现为前列腺癌的筛查带来了巨大的进展。然而,临床上单纯采用PSA检测前列腺癌并不理想,这就需要人们继续去寻找和发现新的生物标志物。因为PSCA在前列腺癌中高表达、特别是它与Gleason评分相关^[2,20],且在肿瘤转移时上调^[6],其已成为很具有潜质的候选对象之一。有研究显示,对前列腺增生症患者经尿道电切的标本进行PSCA mRNA表达检测和病理检查,可以发现在良性前列腺增生组织中PSCA mRNA表达普遍不是特别强,阳性率为32.2%(93/288);而对这93例阳性患者进行随访,23.7%(22/93)发展为临床前列腺癌,而其余195例前列腺组织PSCA mRNA表达阴性的患者中,只有1%(2/195)继发临床前列腺癌^[21]。Cox回归分析表明:前列腺增生患者中,PSCA mRNA是前列腺电切术后继发前列腺癌的一个有意义的前瞻性指标,有助于识别电切后发生继

发性前列腺癌的高危前列腺增生患者。关于PSCA mRNA的表达水平与前列腺癌转移与否及前列腺癌根治术后复发的相关性研究显示, PSCA mRNA表达阳性可能增加前列腺癌复发的危险度, 采用RT-PCR检测PSCA mRNA可能成为一项在分子水平对前列腺癌预后判断的指标^[22]。由于PSCA在前列腺癌局部肿瘤和骨转移灶中高表达, 人们也利用免疫示踪法通过PET-CT等手段对疾病进行更早、更准确的诊断和病情判断研究, 从影像学等诊断手段方面进行着探索^[7,23-25]。这些研究都提示了PSCA在前列腺癌诊断及预后判断方面的价值。

4 PSCA用于前列腺癌的免疫治疗靶点

目前, 局限的前列腺癌患者的标准治疗是放射、激素治疗和根治性前列腺切除术。对于已有转移的患者, 雄激素阻断治疗是首选, 可以使70%~80%的患者获益^[26]。当前列腺癌对激素治疗抵抗时, 基于PSCA基因的治疗策略就成为一种新的选择。由于PSCA是锚定在癌细胞表面的膜抗原而无胞外分泌现象, 故其被认为可作为前列腺癌免疫治疗的理想靶点, 有良好的开发应用前景。

在利用PSCA进行示踪成像的相关报道中, 已有学者把PSCA作为前列腺癌放化疗的靶点进行探索, 取得了抑制肿瘤的效果, 从而为更有针对性地对前列腺癌及微转移灶进行治疗提供了思路^[18,27]。而关于PSCA用于前列腺癌免疫治疗靶点的研究更多, 进展较大。

Antonarakis等^[28]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13例前列腺癌患者体内, 3周1次, 观察肿瘤抑制作用。结果显示, 15%的患者(2/13)PSA降低幅度 $\geq 25\%$, 46%的患者(6/13)病情稳定持续时间 ≥ 12 周, 并且安全性良好。Ross等^[29]研究发现, 单纯抗PSCA mAb在体外无明确杀伤作用, 而偶联maytansininoid DM1(一种强力的抗细胞微管物质)的抗PSCA mAb则可以作为前列腺癌的免疫治疗手段。抗体可以特异性结合到细胞表面并通过细胞膜内陷而内化。有学者在皮下接种了表达PSCA的PC-3细胞株并长出200mm³肿瘤的裸鼠模型注射抗PSCA-DM1后观察发现, 肿瘤体积得以缩小而达到逆转的程度。还有一些利用基因工程细胞毒T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)特异性溶解杀死PSCA阳性癌细胞的体外研究^[30-32]。再者是PSCA的基因治疗^[33-35]。给移植了前列腺癌的小鼠体内注入表达PSCA的质粒, 可以观察到肿瘤的生长受到抑制, 而且这种抑

制作用是通过PSCA特异的CD8⁺T淋巴细胞免疫反应实现的^[33]。

有关PSCA疫苗方面的研究报道很多。Huo等^[36]在体外将PSCA蛋白与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, 结果显示, PSCA与GRP170复合物能增强T细胞介导的免疫反应, 显著延长荷瘤小鼠生存期。为了增强免疫反应, 人们开始应用树突状细胞(dendritic cell, DC), 即负载肿瘤抗原的DC疫苗^[37]。负载PSCA多肽的DC已经进入临床试验, 主要用于对激素和化疗抵抗的前列腺癌患者, 接受评估及观察治疗效果^[38]。在入组的12例患者中, 有5例观察到了延迟的高敏反应, 说明患者获得了肿瘤抗原特异的免疫力。这5例患者倾向于没有肿瘤进展, 显示出了较好的总体生存率——中位生存时间22个月, 而其余患者为8个月。另外一项临床I-II期试验的患者是进展中的激素抵抗性前列腺癌, DC负载了来自四种前列腺特异抗原的多肽复合物, 分别是PSCA、PSA、PSMA和PAP, 研究显示在患者体内引发了强烈的针对所有这四种肿瘤抗原的细胞毒T细胞反应。临床上也观察到了长效DC疫苗与PSA倍增时间延长有相关性^[39]。因为PSCA是自身抗原, 能够引起免疫耐受而不能引发有效的免疫应答, 为了增强其免疫反应, Dong等^[40,41]把PSCA和热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)相融合构建出融合蛋白疫苗(PSCA-HSP), 进而评估其引起免疫应答的能力和对前列腺癌的治疗效果。他们将PSCA-HSP和RM-PSCA/Luc细胞一起皮下接种于雄性C57BL/6小鼠, 发现接种了PSCA-HSP疫苗的小鼠可以诱发出PSCA特异的细胞和体液免疫反应, 表达PSCA的肿瘤生长受到抑制, 免疫小鼠的生存时间也得以延长, 结论认为PSCA-HSP在前列腺癌的治疗上具有潜在的价值。2010年, 美国食品与药品管理局(FDA)已经给第一种抗癌疫苗发放了许可证, 即“普罗文奇(Provenge)”(Dendreon Corporation, Seattle, WA)^[42]。近年来, 陆续有PSCA用于前列腺癌治疗的基础及应用研究报道^[28,43-45]。可见, PSCA作为肿瘤抗原在免疫治疗方面的临床潜能是有前途、有希望的。

5 结 语

以上主要介绍了近年来PSCA在前列腺癌的诊治、治疗、预后判断等方面的一些研究情况, 可见, 人们对它的热情很高, 在不断深入研究的同时, 也在发现并扩展着其应用范围。但是, 我们对PSCA的生

理及病理功能方面的了解仍很有限,尤其是其生理功能、配体、表达与信号调控等基本问题仍有待研究,而其在肿瘤治疗方面的应用价值明显超过了PSA,这也使其成为近年来的研究热点。因其在膀胱癌、食管癌及胃癌中有表达下调的现象,有人认为,PSCA是一个具有双面性的膜抗原,它可以根据细胞的环境不同扮演着促发或抑制肿瘤的不同角色^[42]。相信在不远的将来,PSCA作为一项新的肿瘤标志物和治疗靶点,将会在针对前列腺癌等肿瘤的临床应用中发挥越来越广泛的作用。

【参考文献】

- [1] Reiter RE, Gu Z, Watabe T, *et al.* Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(4): 1735-1740.
- [2] 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.
- [3] Zhigang Z, Wenlu S. The association of prostate stem cell antigen (PSCA) mRNA expression and subsequent prostate cancer risk in men with benign prostate hyperplasia following transurethral resection of the antitumor activity[J]. *Prostate*, 2008, 68(2): 190-199.
- [4] Dannull J, Diener PA, Prikler L, *et al.* Prostate stem cell antigen is a promising candidate for immunotherapy of advanced prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(19): 5522-5528.
- [5] Sato K, Qian J, Slezak JM, *et al.* Clinical significance of alterations of chromosome 8 in high-grade, advanced, non-metastatic prostate carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(18): 1574-1580.
- [6] Lam JS, Yamashiro J, Shintaku P, *et al.* Prostate stem cell antigen is overexpressed in prostate cancer metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(7): 2591-2596.
- [7] Ono H, Yanagihara K, Sakamoto H, *et al.* Prostate stem cell antigen gene is expressed in islets of pancreas[J]. *Anat Cell Biol*, 2012, 45(3): 149-154.
- [8] Iacobuzio-Donahue CA, Maitra A, Shen-Ong GL, *et al.* Discovery of novel tumor markers of pancreatic cancer using global gene expression technology[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(4): 1239-1249.
- [9] Wente MN, Jain A, Kono E, *et al.* Prostate stem cell antigen is a putative target for immunotherapy in pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2005, 31(2): 119-125.
- [10] Foss CA, Fox JJ, Feldmann G, *et al.* Radiolabeled anti-claudin 4 and anti-prostate stem cell antigen: initial imaging in experimental models of pancreatic cancer[J]. *Mol Imaging*, 2007, 6(2): 131-139.
- [11] Elsamman E, Fukumori T, Kasai T, *et al.* Prostate stem cell antigen predicts tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder[J]. *BJU Int*, 2006, 97(6): 1202-1207.
- [12] Wu X, Ye Y, Kiemeny LA, *et al.* Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene PSCA confers susceptibility to urinary bladder cancer[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(9): 991-995.
- [13] Elsamman EM, 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]. *BJU Int*, 2006, 98(3): 668-673.
- [14] Cao D, Ji H, Ronnett BM. Expression of mesothelin, fascin, and prostate stem cell antigen in primary ovarian mucinous tumors and their utility in differentiating primary ovarian mucinous tumors from metastatic pancreatic mucinous carcinomas in the ovary[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2005, 24(1): 67-72.
- [15] Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, *et al.* Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(6): 730-740.
- [16] Geiger KD, Hendruschik S, Rieber EP, *et al.* The prostate stem cell antigen represents a novel glioma-associated antigen[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(1): 13-21.
- [17] Bahrenberg G, Brauers A, Joost HG, *et al.* Reduced expression of PSCA, a member of the LY-6 family of cell surface antigens, in bladder, esophagus, and stomach tumors[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 275(3): 783-788.
- [18] Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, *et al.* Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(6): 730-740.
- [19] Ono H, Hiraoka N, Lee YS, *et al.* Prostate stem cell antigen, a presumable organ-dependent tumor suppressor gene, is down-regulated in gallbladder carcinogenesis[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012, 51(1): 30-41.
- [20] Han KR, Seligson DB, Liu X, *et al.* Prostate stem cell antigen expression is associated with gleason score, seminal vesicle invasion and capsular invasion in prostate cancer[J]. *J Urol*, 2004, 171(3): 1117-1121.
- [21] Zhigang Z, Wenlu S. The association of prostate stem cell antigen (PSCA) mRNA expression and subsequent prostate cancer risk in men with benign prostatic hyperplasia following transurethral resection of the prostate[J]. *Prostate*, 2008, 68(2): 190-199.
- [22] Joung JY, Yang SO, Jeong IG, *et al.* Reverse transcriptase-polymerase chain reaction and

- immunohistochemical studies for detection of prostate stem cell antigen expression in prostate cancer: potential value in molecular staging of prostate cancer[J]. *Int J Urol*, 2007, 14(7): 635–643.
- [23] Olafsen T, Gu Z, Sherman MA, *et al.* Targeting, imaging, and therapy using a humanized antiprostata stem cell antigen (PSCA) antibody[J]. *J Immunother*, 2007, 30(4): 396–405.
- [24] Leyton JV, Olafsen T, Lepin EJ, *et al.* Humanized radioiodinated minibody for imaging of prostate stem cell antigen-expressing tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7488–7496.
- [25] Lepin EJ, Leyton JV, Zhou Y, *et al.* An affinity matured minibody for PET imaging of prostate stem cell antigen (PSCA)-expressing tumors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(8): 1529–1538.
- [26] Damber JE, Aus G. Prostate cancer[J]. *Lancet*, 2008, 371(9625): 1710–1721.
- [27] Gao X, Luo Y, Wang Y, *et al.* Prostate stem cell antigen-targeted nanoparticles with dual functional properties: *in vivo* imaging and cancer chemotherapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 4037–4051.
- [28] Antonarakis ES, Carducci MA, Eisenberger MA, *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.
- [29] Ross S, Spencer SD, Holcomb I, *et al.* Prostate stem cell antigen as therapy target: tissue expression and *in vivo* efficacy of an immunoconjugate[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(9): 2546–2553.
- [30] Rosenberg SA, Dudley ME. Cancer regression in patients with metastatic melanoma after the transfer of autologous antitumor lymphocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(Suppl 2): 14639–14645.
- [31] Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, *et al.* Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes[J]. *Science*, 2006, 314(5796): 126–129.
- [32] Morgen RA, Cartellieri M, Schmitz M, *et al.* Targeting of tumor cells expressing the prostate stem cell antigen (PSCA) using genetically engineered T-cells[J]. *Prostate*, 2007, 67(10): 1121–1131.
- [33] Zhang X, Yu C, Zhao J, *et al.* Vaccination with a DNA vaccine based on human PSCA and HSP70 adjuvant enhances the antigen-specific CD8⁺ T-cell response and inhibits the PSCA⁺ tumors growth in mice[J]. *J Gene Med*, 2007, 9(8): 715–726.
- [34] 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 Res*, 2008, 68(3): 861–869.
- [35] 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]. 2009, 17(6): 1101–1108.
- [36] 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.
- [37] Matera L. The choice of the antigen in the dendritic cell-based vaccine therapy for prostate cancer[J]. 2010, 36(2): 131–141.
- [38] Thomas-Kaskel AK, 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]. *Int J Cancer*, 2006, 119(10): 2428–2434.
- [39] Waeckerle-Men Y, Uetz-von Allmen E, Fopp M, *et al.* Dendritic cell-based multi-epitope immunotherapy of hormone-refractory prostate carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55(12): 1524–1533.
- [40] Dong L, Zhang X, Yu C, *et al.* Express and purification of recombinant protein based on human prostate stem cell antigen and heat shock protein-70[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(4): 1161–1164.
- [41] Dong L, Zhang X, Ren J, *et al.* Human prostate stem cell antigen and HSP70 fusion protein vaccine inhibits prostate stem cell antigen-expressing tumor growth in mice[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28(5): 191–397.
- [42] Saeki N, Gu J, Yoshida T, *et al.* Prostate stem cell antigen: a Jekyll and Hyde molecule[J]? *Clin Cancer Res*, 2010, 16(14): 3533–3538.
- [43] Kim S, Lee JB, Lee GK, *et al.* Vaccination with recombinant adenoviruses and dendritic cells expressing prostate-specific antigens is effective in eliciting CTL and suppresses tumor growth in the experimental prostate cancer[J]. *Prostate*, 2009, 69(9): 938–948.
- [44] Krupa M, Canamero M, Gomez CE, *et al.* Immunization with recombinant DNA and modified vaccinia virus Ankara (MVA) vectors delivering PSCA and STEAP1 antigens inhibits prostate cancer progression[J]. *Vaccine*, 2011, 29(7): 1504–1513.
- [45] Morris MJ, Eisenberger MA, Pili R. A phase I /II A study of AGS-PSCA for castration-resistant prostate cancer[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10): 2714–1719.