

综述

肿瘤抗原相关自身抗体的产生机制及其在肿瘤中的作用

冯 强¹, 黎贵芸², 王媛媛¹, 徐文潋^{1*}(¹中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院病理科, 昆明 650032; ²云南省中医医院病理科, 昆明 650021)

摘要: 肿瘤抗原相关自身抗体在肿瘤诊断、临床应用方面的价值是目前研究的重点。它不仅可以作为肿瘤早期诊断的生物标记, 也可监测治疗效果、判断预后, 但目前关于肿瘤抗原相关自身抗体产生机制的研究较少, 深入研究其产生机制是阐明肿瘤抗原相关自身抗体促肿瘤或抑肿瘤作用的前提, 也是今后研究的重点之一。本文就近年来肿瘤抗原相关自身抗体的产生机制、肿瘤早期诊断及其在肿瘤发生发展和预后中的应用进行总结, 为积极寻找特异性强、灵敏度高的肿瘤抗原相关自身抗体及检测组合, 明确肿瘤抗原相关自身抗体在不同肿瘤中的意义提供一定的理论参考。

关键词: 肿瘤; 肿瘤抗原; 肿瘤抗原相关自身抗体; 早期诊断; 预后

Tumor related antigen autoantibodies generation mechanism and its role in tumor

FENG Qiang¹, LI Guiyun², WANG Yuanyuan¹, XU Wenmang^{1*}(¹Department of Pathology, 920th Hospital of Joint Logistics Support Force, PLA, Kunming 650032, China;²Department of Pathology, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

Abstract: The current research focus is on the diagnostic and clinical application of tumor antigen related autoantibodies. They can be used not only as biomarkers for early diagnosis of tumors, but also to monitoring the treatment effects and determining prognosis. However, there are limited research with the production mechanism of tumor antigen related autoantibody, and in-depth study of the production mechanism is a prerequisite for elucidating the tumor-promoting or tumor-suppressing effects of tumor antigen related autoantibodies, which is also one of the focuses for future research. This review summarizes the mechanism of tumor antigen related autoantibody production, early tumor diagnosis, their roles of tumor development and prognosis in recent years. It provides a theoretical reference with actively searching for tumor antigen related autoantibodies, detection combinations with strong specificity and sensitivity, clarifying the significance of tumor antigen related autoantibodies in different tumors.

Key Words: tumor; tumor antigen; tumor related antigen autoantibodies; early diagnosis; prognosis

2020年全球新增恶性肿瘤1930万例, 已成为大部分国家第一或第二大死亡原因^[1]。多数恶性肿瘤患者在就诊时已处于临床晚期。早期诊断是改

善预后的关键, 因此迫切需要一种便于开展并能弥补传统诊断不足的诊断方法。近年来, 基于生物标记物的检测方法逐步提高了恶性肿瘤诊断的

收稿日期: 2023-10-23

基金项目: 第九二〇医院内科技计划项目(2019YGB02)

第一作者: E-mail: feiniaonanfei@163.com

*通信作者: E-mail: highskysky@126.com

准确率,其中肿瘤抗原相关自身抗体(tumor related antigens autoantibodies, TAAs)的检测是肿瘤生物标记物检测的发展方向之一。肿瘤抗原相关自身抗体是在肿瘤发生发展过程中,癌变细胞的抗原(tumor antigens, TAs)异常暴露,刺激机体B细胞活化与增殖,扩增大量针对肿瘤抗原的抗体(单个B细胞每分钟可产生5 000~20 000个成熟抗体);或对特定TAs具有高亲和力的巨噬细胞识别,并展示在细胞表面,从而被活化的辅助性T细胞识别和结合,释放细胞因子和趋化因子,触发级联反应,进一步促进抗体释放^[2,3]。这些抗体是一种高度稳定的蛋白质,在患者出现临床症状数月至数年之前即可被检测到,并且在TAs消失后仍能持续存在较长时间^[3,4]。不同肿瘤中自身抗体的数量和种类不尽相同,而同一肿瘤中不同自身抗体的作用及临床意义也有所差异。本文就近年来发表的肿瘤抗原相关自身抗体文献进行总结,从TAAs产生机制、临床早期诊断及其在肿瘤发生发展中的作用进行概述,为提升TAAs的临床价值提供一定的理论依据。

1 肿瘤抗原相关自身抗体的产生机制

1.1 肿瘤基因异常表达产生的自身抗体

机体内因各种因素产生抗原是导致机体产生抗体的前提,癌细胞的基因改变导致免疫系统识别肿瘤抗原异常表达,产生相应的肿瘤相关自身抗体^[5]。机体中一些正常蛋白质的过度表达会引起肿瘤抗原相关自身抗体的产生。在乳腺癌中人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达时^[6],机体识别到数量异常的野生型蛋白,会激活机体免疫反应,导致血液中抗HER2抗体水平也随之升高。而正常蛋白质在时间和空间上的异常表达也是自身抗体产生的原因之一。某些抗原如癌-睾丸抗原(cancer testis, CT)在正常情况下会表达于睾丸、卵巢或胎盘的滋养细胞等具有免疫豁免的部位。但当机体发生癌变时,癌-睾丸抗原可异常表达于肿瘤部位,引起机体免疫反应产生相应的抗体^[7]。另外,胎粪抗原在产前发育过程中表达,并在出生后停止表达,若成年后重新表达胎粪抗原并产生自身抗体则预示着与恶性转化有关。早期肝细胞癌患者血清中可检测到抗胎粪抗原胰岛素样生长因子mRNA结合

家族成员2(the oncofetal antigen insulin-like growth factor mRNA-binding family member 2, IMP2)的自身抗体,但在正常肝细胞及癌旁组织中则没有IMP2自身抗体的存在^[8]。

1.2 蛋白结构异常表达的自身抗体

肿瘤细胞由于基因突变表达的突变蛋白或者在蛋白质转录过程中出现单核苷酸变体,插入/删除开放阅读框编码序列产生异常肽链^[9]。翻译过程中出现的异常糖基化、甲基化、磷酸化、磺酰化、柠檬酸化、二磷酸腺苷-核糖基化、泛素化、乙酰和瓜氨酸化^[3,10,11]等翻译后修饰也会产生异常蛋白,引起新的抗原表位或增强自身表位的呈现。这些异常表达的蛋白进而提高主要组织相容性复合体或B细胞受体对其的识别能力和亲和力,促进自身抗体的产生。

1.3 肿瘤微环境改变及细胞死亡引起的自身抗体产生

肿瘤细胞分泌到微环境中的含有肿瘤抗原的外泌体会被机体免疫系统识别为外来物,并触发体液和细胞免疫反应。如胰腺癌细胞释放的外泌体中富含ANXA1、H2AF、PKM2、HSPA8等肿瘤抗原,进而刺激机体产生相应的自身抗体^[12-14]。另外,黑色素瘤患者经颅内立体定向放射和伊匹单抗联合治疗后,体内可以检测到黑色素瘤抗原A3(melanoma antigen A3, MAGEA3)和PAS结构域包含蛋白1(PAS domain containing 1, PASD1)的自身抗体^[15]。这可能是在肿瘤的治疗过程中,由于持续的免疫攻击、药物作用、基因组不稳定性、DNA损伤、转录网络发生变化、缺氧以及营养缺乏等原因导致肿瘤细胞不断被破坏致死,死亡后的肿瘤细胞内容物溢出,使肿瘤抗原暴露于免疫系统,激活免疫反应,产生自身抗体。

上述内容仅是目前已发现的肿瘤抗原相关自身抗体的产生机制,尚有许多自身抗体的产生机制未被阐明。目前,针对TAAs产生的机制(图1)总结如下:(1)肿瘤基因异常表达;(2)免疫缺陷或免疫耐受;(3)蛋白质结构改变;(4)肿瘤微环境改变;(5)细胞死亡。

2 肿瘤抗原相关自身抗体在肿瘤早期诊断中的应用

据报道,人体头颈部、中枢神经系统、呼吸系

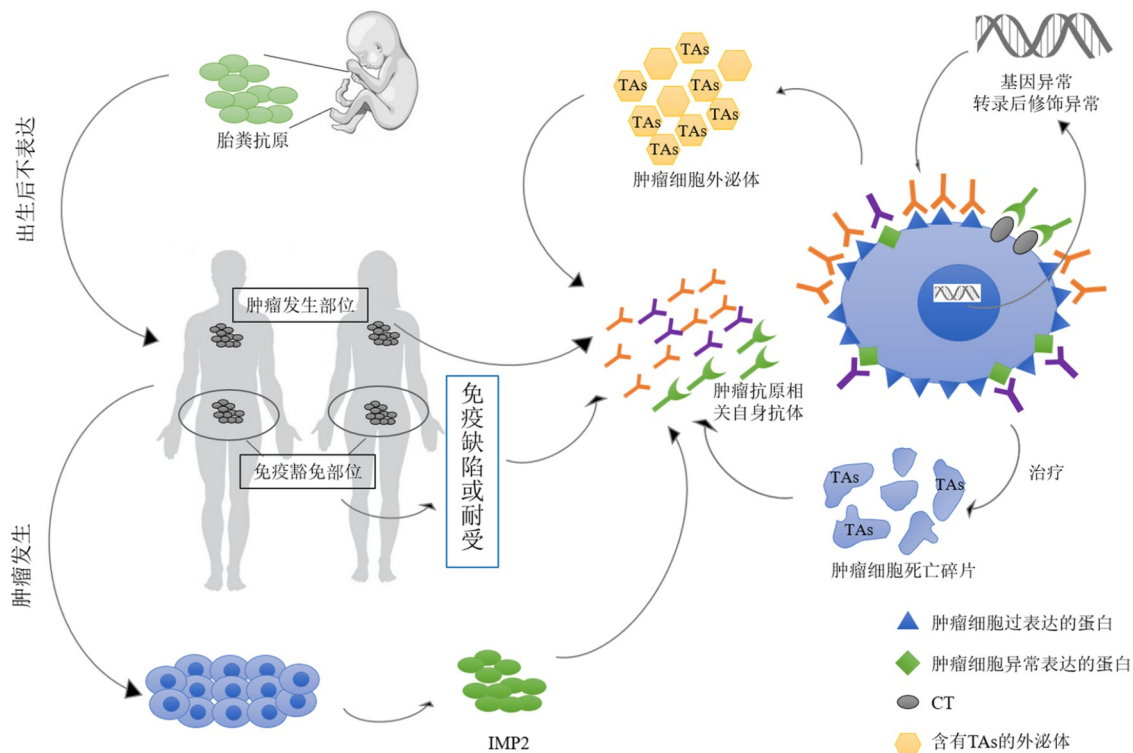


图1 肿瘤抗原相关自身抗体的产生机制模式图

统、消化系统、内分泌系统、泌尿生殖系统、软组织及骨关节等系统的肿瘤均能诱导自身抗体产生^[16-20]。但是在健康人群与不同类型的肿瘤患者中，其抗体种类与抗体表达量有所差异，而这些差异则是TAAbs应用于肿瘤早期诊断的前提。单个TAAbs早期诊断的敏感性低，常会导致假阳性和假阴性的结果，使用多个肿瘤抗原相关自身抗体联

合检测模式，可极大提高肿瘤临床诊断的敏感性(表1)。

联合检测肿瘤抗原相关自身抗体能提高诊断的敏感性，但是肿瘤抗原相关自身抗体的联合检测并不是TAAbs种类越多越好。检测数量过多的TAAbs不仅会给患者带来沉重的经济负担，还会降低诊断的敏感性。Jiang等^[27]检测了肺癌患者与健

表1 肿瘤抗原相关自身抗体在肿瘤早期诊断中的应用价值

肿瘤类型	TAAbs或与其他标记联合诊断	临床价值	文献
胃癌	F8、NRAS、MFGE8、PTP4A1和RRAS2	单独诊断敏感性18.8%~83.8%，组合诊断敏感性23.4%~87.5%	[16]
骨肉瘤	ENO1、GAPDH、TPI1	组合诊断敏感性70.59%	[17]
肝细胞癌	RAD23A、CAST、RUNX1T1、PAIP1、SARS、PRKCZ	组合诊断敏感性57.0%，联合AFP诊断敏感性75.3%	[18]
前列腺癌	IFIT5、CPOX、PAH、FCER2	AUC为0.83	[19]
卵巢癌	TRIM21、anti-NY-ESO-1、anti-TP53、anti-PAX8	单独诊断敏感性低于33%，组合诊断敏感性67%	[21]
卵巢癌	GNAS、NPM1、FUBP1、KRAS	单独诊断敏感性4.88%~37.76%，组合诊断敏感性57.45%	[22]
结直肠癌	s-JMJD6-Ab	诊断敏感性37%，阳性预后不良	[23]
肺癌	anti-P53、NPM1、FGFR2、PIK3CA、GNA11、HIST1H3B、TSC1	单独诊断敏感性低于50%，组合诊断敏感性94.4%	[3]
食道癌	CAGE、CTAG2、AMAGE-A4、Trim21、Rala	组合诊断敏感性83.08%	[24]
食道癌	NY-ESO-1、STIP1、MMP-7	与早期诊断食管癌相关	[25]
食道癌	anti-SSP1	早期诊断敏感性45.16%	[26]

康人群血清中抗PSIP1、拓扑异构酶ⅡA(topoisomerase DNA Ⅱ alpha, TOP2A)、ACTR3、核糖体蛋白S6激酶 α 5(ribosomal protein S6 kinase alpha 5, RPS6KA5)、高迁移率族蛋白B3(high-mobility group box, HMGB3)、MMP12、GREM1、ZWINT、核仁和纺锤体关联蛋白1(nucleolar and spindle associated protein 1, NUSAP1)等9种自身抗体的含量。他们的研究结果显示,肺癌组自身抗体的阳性率在7%~46%之间,而健康人群组阳性率则为2%~8%。组合分析显示,抗GREM1、HMGB3、PSIP1这3种自身抗体的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.833、敏感性为73.39%、特异性为86.55%,抗GREM1、HMGB3、ZWINT、TOP2A、PSIP1这5种自身抗体的AUC为0.808、敏感性为70.16%、特异性为87.39%,3种抗体组合与5种抗体组合诊断的敏感性和特异性无统计学差异。

为了提高自身抗体在肿瘤中的诊断准确率,还可将自身抗体与肿瘤相关抗原、微小RNA等其他生物学标记进行联合检测。在卵巢癌中将糖类抗原CA125(carbohydrate antigen 125, CA125)与抗CA125的抗体联用检测后诊断灵敏度和特异性分别提高至94.7%和78.2%^[28],表明TAs与同源TAAs在肿瘤不同进展阶段的诊断性能方面或许可相互补充。TAAs和肿瘤标志物联合检测也可提高肺癌、胰腺癌等肿瘤的早期诊断率^[29-31]。有研究还发现,抗p53、人类宫颈癌基因(human cervical cancer oncogene, HCCR)、MYC癌基因(MYC proto-oncogene, C-myc)和双微体同源基因2(mouse double minute 2, MDM2)4个自身抗体的联合检测在食管鳞状细胞癌中诊断符合率约为72%。但是,将其中3个肿瘤相关抗原HCCR、C-myc、MDM2和3个miRNA(miR-21、miR-223和miR-375)联合检测后,其诊断符合率可提高至81%^[32]。这表明肿瘤抗原相关自身抗体与其他生物标志物的联合检测可提高肿瘤早期诊断的符合率。但是为了让更多患者受益,仍需要研究者从大量的临床病例中进行不断的探索,从患者年龄、性别、体重、饮酒、吸烟、家族病史、检测方法、分析算法等方面综合分析,制定更精准、高效的组合模式,进一步提高肿瘤早期诊断的准确率。

3 肿瘤抗原相关自身抗体在肿瘤发生发展及预后中的作用

肿瘤抗原相关自身抗体除了在肿瘤早期诊断中具有重要意义,在调节和促进肿瘤细胞受体的表达、增强代谢异常细胞的恶性生物学行为等方面也起关键作用^[33]。高浓度的TAAs与肿瘤细胞表面TAs结合后可阻断肿瘤细胞中与TAs相关的信号通路传导,同时TAAs通过Fc γ 受体驱动树突状细胞吸收抗原,促使抗原交叉呈递并激活CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞介导的补体依赖性细胞毒性反应和自然杀伤细胞介导的抗体依赖性细胞毒性反应^[14,34],从而对肿瘤产生杀伤作用,抑制肿瘤进展。过表达的跨膜黏蛋白MUC1(Mucin 1)通过MYC和NF- κ B p65介导细胞程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)转录,促进肿瘤免疫逃逸,进而增强癌细胞的侵袭性^[35]。而O-糖肽表位异常的MUC1产生的自身抗体与跨膜黏蛋白MUC1结合后,阻断了MYC、NF- κ B p65介导的免疫逃逸途径,进而抑制乳腺癌的进展^[36]。在接受分泌性粒细胞巨噬细胞集落刺激因子肿瘤细胞疫苗或抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抗体免疫治疗的患者血清中,可检测到高浓度的ERp5和MICA抗体。这些自身抗体不仅可以恢复免疫细胞对癌细胞表面NK细胞受体2D(natural killer cell group 2D, NKG2D)配体的攻击,还能促进抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)对肿瘤抗原的交叉呈递,从而进一步增强免疫系统对肿瘤细胞的攻击。另外,高滴度的抗双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)、血管生成素-2(angiopoietin-2, Arg-2)等自身抗体也可抑制肿瘤的生长^[27],并增强抗肿瘤免疫应答效应。在抗曲妥珠单抗的治疗中,由于HER2过表达致机体内抗HER2抗体表达水平升高,二者结合抑制了HER2基因的磷酸化及其下游信号转导,产生与曲妥珠单抗相似的抗癌作用,进而改善HER2过表达乳腺癌的预后,同时使微环境中浸润了大量的B细胞、浆细胞、CXCL3⁺免疫细胞,

且增强了抗原呈递细胞的提呈能力及自然杀伤细胞介导的细胞毒作用,进一步抑制肿瘤进展^[6]。高表达成纤维细胞因子8(fibroblast growth factor 8, *FGF8*)的腺泡状横纹肌肉瘤,可通过*FGF8*促进转移、促血管生成作用增加肿瘤的恶性生物学行为,但是血清中抗*FGF8*自身抗体水平升高后阻断了*FGF8*下游信号通路导致的恶性生物学行为,提高了患者存活率^[37]。

肿瘤抗原相关自身抗体既是抵抗肿瘤的参与者,也会成为促肿瘤进展的“帮凶”。抗膜联蛋白A2(annexin A2, ANXA2)、EZR、MSH2、磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)、黏着斑蛋白(vinculin, VCL)自身抗体的出现与细胞凋亡的负调节、细胞形态改变、促进细胞迁移等恶性生物学行为相关,同时也与胰腺癌的不良预后密切相关^[38]。Hontani等^[39]通过重组cDNA文库血清学分析法和AlphaLISA®免疫测定法检测了胰腺非功能性神经内分泌肿瘤患者血清中抗磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、EID3、EHD1、LGALS9、BRAP五种自身抗体,发现血清中高水平的抗EID3抗体与患者较短的无病生存期相关,并且它还可被用作预测胰腺非功能性神经内分泌肿瘤复发的标志物。经免疫治疗的非小细胞肺癌患者,高表达抗乳腺癌易感基因2(breast cancer susceptibility gene 2, *BRCA2*)、ZNF768、PARP、MAGEA四种自身抗体的患者较阴性者更容易发生间质性肺炎、骨痛、贫血等不良免疫事件^[40]。O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基化酶(O-6-methylguanine-DNA methylase, MGMT)参与DNA修复,在胶质瘤患者中MGMT过表达和甲基化状态异常会产生高水平的抗MGMT自身抗体,据此可以预测患者的耐药性、疾病复发的风险^[41],表明MGMT自身抗体可作为预测胶质瘤高复发风险的潜在生物标志物。WD重复蛋白1(WD repeat-containing protein 1, WDR1)通过调节丝切蛋白1(cofilin 1, CFL1)的活性,可重塑细胞骨架、促进细胞迁移和侵袭,WDR1与CFL-1共同高表达时却协同阻断肿瘤的进展。食道癌患者血清中抗WDR1抗体水平显著高于健康人和胃癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌患者,

自身抗体WDR1⁺CFL-1⁻的患者与食管癌的高分期及预后不良相关^[42]。TAAbs在不同肿瘤发生发展及预后预测中的作用不同,不仅与自身抗体和抗原是相互协同或相互抑制相关,可能还与肿瘤微环境有关。肿瘤微环境复杂,其中浸润的淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等被肿瘤“教育”诱导为促进肿瘤进展的肿瘤相关细胞,通过某些途径影响肿瘤抗原释放,进而影响肿瘤的发生发展。只有明确各肿瘤中肿瘤抗原相关自身抗体的产生机制及作用方式,才能进一步提升肿瘤抗原相关自身抗体在不同肿瘤中的应用价值。

4 肿瘤抗原相关自身抗体的检测方法

不同肿瘤抗原相关自身抗体在各种肿瘤中的检测方法也不尽相同。在确定某一肿瘤诊断相关的肿瘤抗原相关自身抗体前可通过重组cDNA文库血清学分析(SEREX)、噬菌体展示、血清学蛋白质组分析(SERPA)、多亲和蛋白质分析(MAPing)、均相光激化学发光免疫分析技术(AlphaLISA®免疫测定法)、蛋白质阵列等方法进行筛选,再通过酶联免疫吸附法、多重微珠法、免疫印记法、免疫荧光法等方法进行验证。目前,临床用于肿瘤抗原相关自身抗体检测的方法主要有间接免疫荧光法、免疫印记法、化学发光法、流式荧光法、磁条码免疫荧光。各方法均有各自的优缺点,目前尚无统一的检测方法。

5 小结

肿瘤抗原相关自身抗体种类繁多,不同的TAAbs在同一肿瘤或不同肿瘤中具有不同的诊断意义及临床价值。为了更好地将肿瘤抗原相关自身抗体在肿瘤的诊断、治疗及预后预测等方面进行应用,有必要对现有肿瘤抗原相关自身抗体及新发现抗体的产生机制、分子结构及其在肿瘤发生发展中的作用进行深入研究。同时,应尽可能制定统一的检测标准、方法与共识,优化检测组合,建立更高效、经济、便捷的肿瘤早期诊断新模式,提高肿瘤早期检出率,为降低恶性肿瘤的死亡率、改善预后提供更多的帮助,同时也为寻找新的肿瘤治疗靶点开辟新的思路。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] Yadav S, Kashaninejad N, Masud MK, et al. Autoantibodies as diagnostic and prognostic cancer biomarker: detection techniques and approaches. *Biosens Bioelectron*, 2019, 139: 111315
- [3] Zhang X, Liu M, Zhang X, et al. Autoantibodies to tumor-associated antigens in lung cancer diagnosis. *Adv Clin Chem*, 2021, 103: 1-45
- [4] Ma Y, Wang X, Qiu C, et al. Using protein microarray to identify and evaluate autoantibodies to tumor-associated antigens in ovarian cancer. *Cancer Sci*, 2021, 112(2): 537-549
- [5] Katchman BA, Chowell D, Wallstrom G, et al. Autoantibody biomarkers for the detection of serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1): 129-136
- [6] Sato Y, Shimoda M, Sota Y, et al. Enhanced humoral immunity in breast cancer patients with high serum concentration of anti-HER2 autoantibody. *Cancer Med*, 2021, 10(4): 1418-1430
- [7] Djureinovic D, Dodig-Crnković T, Hellström C, et al. Detection of autoantibodies against cancer-testis antigens in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2018, 125: 157-163
- [8] Hong Y, Long J, Li H, et al. An analysis of immunoreactive signatures in early stage hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine*, 2015, 2(5): 438-446
- [9] Zhang X, Qi Y, Zhang Q, et al. Application of mass spectrometry-based MHC immunopeptidome profiling in neoantigen identification for tumor immunotherapy. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109542
- [10] Cappello P, Principe M, Bulfamante S, et al. Alpha-Enolase (ENO1), a potential target in novel immunotherapies. *Front Biosci*, 2017, 22(5): 944-959
- [11] Zaenker P, Gray ES, Ziman MR. Autoantibody production in cancer—the humoral immune response toward auto-ologous antigens in cancer patients. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(5): 477-483
- [12] D'Souza-Schorey C, Clancy JW. Tumor-derived microvesicles: shedding light on novel microenvironment modulators and prospective cancer biomarkers. *Genes Dev*, 2012, 26(12): 1287-1299
- [13] Kobayashi M, Katayama H, Fahrman JF, et al. Development of autoantibody signatures for common cancers. *Semin Immunol*, 2020, 47: 101388
- [14] Capello M, Vykoukal JV, Katayama H, et al. Exosomes harbor B cell targets in pancreatic adenocarcinoma and exert decoy function against complement-mediated cytotoxicity. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 254
- [15] Stamell EF, Wolchok JD, Gnjatic S, et al. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(2): 293-295
- [16] Cui C, Duan Y, Qiu C, et al. Identification of novel autoantibodies based on the human proteomic chips and evaluation of their performance in the detection of gastric cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 637871
- [17] Li J, Qin B, Huang M, et al. Tumor-associated antigens (TAAs) for the serological diagnosis of osteosarcoma. *Front Immunol*, 2021, 12: 665106
- [18] Yang Q, Ye H, Sun G, et al. Human proteome microarray identifies autoantibodies to tumor-associated antigens as serological biomarkers for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol*, 2023, 17(5): 887-900
- [19] Lou N, Zheng C, Wang Y, et al. Identification of novel serological autoantibodies in Chinese prostate cancer patients using high-throughput protein arrays. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(1): 235-247
- [20] Milchram L, Kulovics R, Sonntagbauer M, et al. Antibody profiling and in silico functional analysis of differentially reactive antibody signatures of glioblastomas and meningiomas. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1411
- [21] Hurley LC, Levin NK, Chatterjee M, et al. Evaluation of paraneoplastic antigens reveals TRIM21 autoantibodies as biomarker for early detection of ovarian cancer in combination with autoantibodies to NY-ESO-1 and TP53. *Cancer Biomark*, 2020, 27(3): 407-421
- [22] Xu DH, Liu F, Li X, et al. Regulatory role of nucleophosmin during the differentiation of human liver cancer cells. *Int J Oncol*, 2014, 45(1): 264-272
- [23] Yoshida K, Hiwasa T, Ito M, et al. Prognostic and diagnostic significance of preoperative Jumonji domain-containing 6 antibodies in colorectal cancer. *Oncol Lett*, 2023, 25(3): 127
- [24] Xiao K, Ma X, Wang Y, et al. Diagnostic value of serum tumor-associated autoantibodies in esophageal cancer. *Biomarkers Med*, 2021, 15(15): 1333-1343
- [25] Wang M, Liu F, Pan Y, et al. Tumor-associated autoantibodies in ESCC screening: detecting prevalent early-stage malignancy or predicting future cancer risk? *EBioMedicine*, 2021, 73: 103674
- [26] Wang C, Sun G, Wang H, et al. Serum anti-SPP1 autoantibody as a potential novel biomarker in detection of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 932
- [27] Jiang D, Wang Y, Liu M, et al. A panel of autoantibodies against tumor-associated antigens in the early immuno-

- diagnosis of lung cancer. *Immunobiology*, 2020, 225(1): 151848
- [28] Wang P, Qin J, Ye H, et al. Using a panel of multiple tumor-associated antigens to enhance the autoantibody detection in the immunodiagnosis of ovarian cancer. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3091-3100
- [29] Mu Y, Li J, Xie F, et al. Efficacy of autoantibodies combined with tumor markers in the detection of lung cancer. *Clin Lab Anal*, 2022, 36(8): e24504
- [30] Zhuang L, Huang C, Ning Z, et al. Circulating tumor - associated autoantibodies as novel diagnostic biomarkers in pancreatic adenocarcinoma. *Intl J Cancer*, 2023, 152(5): 1013-1024
- [31] 任真, 丁红梅, 钱香, 等. 肿瘤相关自身抗体在早期非小细胞肺癌中的应用价值. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(12): 1426-1434
- [32] Sun G, Ye H, Wang X, et al. Autoantibodies against tumor - associated antigens combined with microRNAs in detecting esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med*, 2020, 9(3): 1173-1182
- [33] Sexauer D, Gray E, Zaenker P. Tumour-associated autoantibodies as prognostic cancer biomarkers. *Auto-Immun Rev*, 2022, 21(4): 103041
- [34] Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(2): 118-129
- [35] Maeda T, Hiraki M, Jin C, et al. MUC1-C induces PD-L1 and immune evasion in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 205-215
- [36] Larrain MTI, Colussi AG, Demichelis SO, et al. Humoral immune response against tumoral mucin 1 (MUC1) in breast cancer patients. *Int J Biol Markers*, 2013, 28(3): 318-325
- [37] Poli E, Barbon V, Lucchetta S, et al. Immunoreactivity against fibroblast growth factor 8 in alveolar rhabdomyosarcoma patients and its involvement in tumor aggressiveness. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2096349
- [38] Zhou Y, Cui J, Du H. Autoantibody-targeted TAAs in pancreatic cancer: a comprehensive analysis. *Pancreatol-ogy*, 2019, 19(5): 760-768
- [39] Hontani K, Tsuchikawa T, Hiwasa T, et al. Identification of novel serum autoantibodies against EID3 in non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncotarget*, 2017, 8(63): 106206-106221
- [40] Zhao J, Wu Y, Yue Y, et al. The development of a tumor-associated autoantibodies panel to predict clinical outcomes for immune checkpoint inhibitor-based treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Thoracic Cancer*, 2023, 14(5): 497-505
- [41] Wu H, Deng Z, Wang H, et al. MGMT autoantibodies as a potential prediction of recurrence and treatment response biomarker for glioma patients. *Cancer Med*, 2019, 8(9): 4359-4369
- [42] Ito M, Yajima S, Suzuki T, et al. The combination of positive anti-WDR1 antibodies with negative anti-CFL1 antibodies in serum is a poor prognostic factor for patients with esophageal carcinoma. *Med Int*, 2023, 3(2): 11