

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.07.034

• 综 述 •

黏附分子CD24在卵巢癌中的研究进展

曾春燕, 陈 琦

Progress in Adhesion Molecule CD24 in Ovarian Cancer

ZENG Chunyan, CHEN Qi

*Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China**Corresponding Author: CHEN Qi, E-mail: chenqiyangbai@126.com*

Abstract: Adhesion molecule cluster of differentiation 24 (CD24), also known as differentiation antigen cluster protein, is a highly glycosylated protein, originally was discovered involving in B cell development. Thereafter, more and more researches find that CD24 also has an important role in tumor formation and metastasis. It is highly expressed in hematologic malignancies and solid tumors, such as liver cancer, lung cancer, prostate cancer, breast cancer, renal tubular cancer, etc., participating in tumor cell proliferation, invasion and metastasis. We find that CD24 is also highly expressed in ovarian cancer. Further research of CD24 in ovarian cancer will help to identify the molecular mechanisms of ovarian cancer, research and develop the effective anticancer drugs, improve the survival rate of patients with ovarian cancer.

Keywords: Adhesion molecule CD24; Ovarian cancer; Invasion and metastasis; P-selectin; Stem cells; Monoclonal antibodies

摘要: 黏附分子CD24 (cluster of differentiation 24) 又称分化抗原簇蛋白, 是一种高度糖基化蛋白, 最初发现它参与了B细胞的发育。之后, 越来越多的研究发现CD24在肿瘤形成和转移中也有重要作用。它在造血系统肿瘤及实体瘤如肝癌、肺癌、前列腺癌、乳腺癌、肾小管癌等多种肿瘤中高度表达, 参与了肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。研究发现CD24在卵巢癌中也大量表达, 随着卵巢癌中CD24研究的深入, 将有助于揭示卵巢癌发病的分子机制, 研发有效的抗肿瘤药物, 提高卵巢癌患者的生存率。

关键词: 黏附分子CD24; 卵巢癌; 侵袭转移; P-选择素; 干细胞; 单克隆抗体

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A

0 引言

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤, 其死亡率居妇科恶性肿瘤之首。黏附分子CD24 (cluster of differentiation 24) 又称分化抗原簇蛋白, 是一种高度糖基化蛋白, 它在包括卵巢癌在内的多种上皮性肿瘤中高度表达, 参与了肿瘤的增殖、侵袭、转移。本文将简述CD24的特点及其与卵巢癌的增殖、侵袭、转移的关系, 并初步探讨CD24在卵巢癌的诊断、治疗、预后方面的应用价值, 以有助于提高卵巢癌患者的生存率。

1 黏附分子CD24的特点

细胞黏附分子是一类能够介导细胞间、细胞

与细胞外基质之间相互作用的分子的统称。黏附分子CD24主要表达于造血系统、神经细胞及部分上皮细胞中, 能够调节生长发育, 促进胚胎发育期的大脑、神经细胞、角化细胞及胰腺细胞等的生长。在人红细胞及胸腺细胞中没有CD24的表达, 而在血液系统的恶性肿瘤以及一些器官的实体瘤表面可见CD24大量表达。人类CD24基因最初于1990年被克隆出来, 它是一个仅含31个氨基酸的短肽, 与鼠CD24a或称热稳定抗原(HAS)高度同源^[1]。该基因定位于染色体6q21上, 开放读码框编码区由243个碱基组成, 成熟蛋白仅有27~30个氨基酸, 相对分子质量介于30~70kDa之间^[2]。CD24蛋白中间包含一个较小的蛋白核心, 肽链骨架上包含大量的N-及O-连接糖基化位点, 呈现黏蛋白样结构, 其O-连接糖基化位点在分子顶端形成致密的葡聚糖链, 有利于细胞连接位点上分子间相互作用, 介导细胞间、细胞与基质间的黏附。高度糖基化的CD24通过磷脂酰肌醇锚定在细胞膜内的脂质筏上, 进而参与酪氨酸激酶、G-蛋

收稿日期: 2013-08-09; 修回日期: 2013-12-02

基金项目: 江西省自然科学基金资助项目(20122DAB205053)

作者单位: 330006 南昌, 南昌大学第二附属医院妇产科

通信作者: 陈琦, E-mail: chenqiyangbai@126.com

作者简介: 曾春燕(1988-), 女, 硕士在读, 主要从事妇科肿瘤的研究

白等的细胞信号转导^[3]。近年来研究发现肿瘤细胞CD24中的黏蛋白样O-多糖发生结构改变,该结构的改变将改变细胞的黏附特性及细胞间的相互作用,从而影响肿瘤细胞的黏附、侵袭及转移。大量文献表明CD24在造血系统、上皮性肿瘤如B细胞淋巴瘤、非小细胞肺癌、鼻咽癌、肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌等肿瘤中高度表达,CD24成为了潜在的癌基因,并且CD24过表达的病人恶性程度更高,预后通常较差^[4]。

2 CD24与卵巢癌

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,近10年来发病率逐年上升。而卵巢癌靶向治疗几无大的进展,大多数临床新药研究试验仅发现贝伐单抗可以作为卵巢癌的靶向治疗药物^[5]。尽管手术与辅助化疗方法在不断改进,但近40年来卵巢癌Ⅲ/Ⅳ期患者5年存活率仍仅为15%,75%患者发现卵巢癌时已是晚期^[6]。因而,研究卵巢癌的发生发展机制将有助于寻找有效的卵巢癌治疗靶标、发现有效的肿瘤治疗药物、提高患者预后。

2.1 CD24与卵巢癌增殖、侵袭及转移

CD24是一类以受体和配体结合的形式发挥作用的糖蛋白,P-选择素是CD24的受体,主要表达于活化的血小板 α 颗粒/血管内皮表面^[7-8]。经唾液酸修饰后的CD24能够连接到P-选择素上,CD24的过表达能够促进肿瘤细胞黏附于血小板上,形成血小板栓,从而降低免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,活化并黏附于血管内皮,进而促进肿瘤的黏附、侵袭与转移。自2001年发现在卵巢癌组织中CD24的表达以来,对CD24与卵巢癌之间关系的研究逐渐越多^[9]。近年来发现在卵巢癌组织中FIGO分期越高,恶性程度越高,细胞膜上CD24表达的阳性率越高^[10]。Bretz等^[11]发现CD24表达增加可促进肿瘤的侵袭、转移,CD24基因敲除后,包括卵巢癌SKOV3ip细胞在内的多种细胞的增殖、黏附、侵袭及转移均受到抑制,其机制可能是通过改变Src-磷酸化水平抑制STAT3和FAK的磷酸化,抑制OPG、MMP7、STC-1等蛋白的表达进而抑制肿瘤生长。有证据表明肿瘤组织中存在很多肿瘤细胞亚群,又称肿瘤干细胞(cancer stem cells,CSCs)。2005年Bapat最先证实了卵巢癌中具有肿瘤干细胞^[12],这类干细胞能够自我更新、增殖、分化及耐药^[13-14]。Gao等^[15]发现卵巢癌组织样本中可以分离出CD24⁺细胞,它是CSCs新的表型,CD24⁺细胞较CD24⁻细胞具有更容易形成

肿瘤的趋势,能够稳定地进行自我更新以及产生CD24⁻细胞。最近有研究发现CD24⁺细胞能够促进卵巢癌细胞的侵袭,它与卵巢癌的组织学类型密切相关,其中浆液性乳头状腺癌表现出更高的侵袭性,且具有EMT的分子特征,能够促进介导细胞迁移的SDF-1趋化因子受体CXCR4的表达,进而促进卵巢癌细胞的迁移。此外,CD24的表达促进了卵巢癌细胞通过 β -整合素黏附到纤连蛋白上,增强了肿瘤细胞的黏附与侵袭^[16]。因此,深入研究CD24调控卵巢癌增殖侵袭转移的分子机制有利于更好地揭示卵巢癌的特点,寻找有效的治疗药物。

2.2 CD24与卵巢癌的诊断

卵巢癌在女性生殖系统中预后较差是因为大多数卵巢癌患者发现时已是晚期,因此寻找出有效的卵巢癌早期诊断标记物将有助于及早发现卵巢病变。目前发现CD24可作为多种肿瘤的诊断标记物^[17-18]。CA125作为卵巢癌常用的诊断指标,其敏感度及特异性在卵巢癌发病早期还不是太高,故发现新的卵巢癌早期标志物或者联用标志物将有可能提高卵巢癌的检出率及敏感度。Bauerschlag等^[19]通过基因芯片分析发现卵巢浆液性腺癌与正常卵巢组织相比,MUC-1,CD9,CD24,claudin 3及间皮素等表达均升高。Santin等^[20]也通过基因芯片分析证实了CD24在内的多个基因有差异,并且用RT-PCR检测发现卵巢浆液性乳头状腺癌中CD24的表达上调,为正常卵巢组织的14倍,CD24很可能成为卵巢癌的诊断标记物。Kristiansen等^[10]通过免疫组化分析9例正常卵巢及67例上皮性卵巢肿瘤组织(其中包括5例良性、8例交界性及56例恶性卵巢癌),结果发现CD24在正常卵巢组织及良性卵巢肿瘤中不表达,在交界性、恶性卵巢癌组织中表达依次增加,且出现胞质表达。之后,Choi等^[21]研究交界性浆液性卵巢癌也发现,正常卵巢上皮及良性囊腺瘤仅顶膜上出现少许CD24的表达,26.4%的交界性肿瘤组织有细胞质的表达,浆液性癌组织中CD24蛋白的表达主要位于细胞质,其分期越高,CD24越易出现胞质染色,胞质染色与微浸润、腹膜种植相关,CD24是浆液性交界性肿瘤向间质浸润的一个标志物。CD24与肿瘤的发生发展及生物学特性密切相关,鉴于在正常卵巢组织中几乎不表达CD24,CD24有望成为卵巢癌早期诊断标志物,且卵巢组织中出现胞质染色,越容易出现浸润、转移。

2.3 CD24与卵巢癌的治疗

卵巢癌干细胞是卵巢癌中具有无限增殖能力

的细胞^[22], 清除这类细胞为肿瘤治疗提供了新思路。单克隆抗体 (mAb) 药物能与肿瘤相关靶点特异性结合, 对瘤细胞有选择性杀伤作用, CD24 作为CSCs的靶标, 目前已发现多种针对CD24靶标的抗体, 如针对CD24核心蛋白的ML-5、SWA11及针对CD24抗原表位的SN3b单克隆抗体, 它们能够有效抑制多种肿瘤的生长^[23-24]。Salnikov等^[25]将人卵巢SKOV3ip细胞注射到无胸腺CD1裸鼠上, 构建了移植瘤模型, 并用针对CD24的SWA11 mAb治疗后, 发现SWA11能有效抑制卵巢肿瘤的生长, 促进炎症细胞渗透及改变细胞因子的环境。CD24 mAb的治疗在肿瘤治疗中具有广泛的应用前景。

NK细胞是免疫系统中一类具有杀伤作用的细胞, 近来报道NK细胞具有干细胞特性得以杀伤肿瘤细胞。Koh等^[26]发现CD24⁺的卵巢癌CAOV3及TOV21G细胞株较CD24⁻细胞对紫杉醇、阿霉素更易耐药。但NK细胞对CD24⁺卵巢癌细胞更具有杀伤力, NK细胞的免疫治疗能有效清除卵巢癌干细胞中CD24⁺的细胞, 预防肿瘤的复发和转移。

此外, RNA干扰 (RNAi) 作为基因治疗的新技术, 在抗恶性肿瘤方面的研究成为热点。它由双链RNA分子介导, 在mRNA水平上特异性地阻断靶基因的表达。Su等^[27]将CD24-shRNA干扰质粒转染到卵巢癌SKOV3细胞中, 发现CD24-shRNA可明显下调CD24的表达, 抑制肿瘤细胞的生长, 引起细胞凋亡, 且将CD24-shRNA导入到荷瘤裸鼠体内, 肿瘤的体积变小, 血管密度减少, 增殖受到抑制, 促进肿瘤细胞的凋亡。该实验提示干扰CD24的表达可有效抑制卵巢癌的生长, 并且深入研究了其机制, 为肿瘤的治疗提供了新的思路。

2.4 CD24与卵巢癌的预后

以往以肿瘤的大小、分期、病理学分级、组织学类型、是否有淋巴结转移等作为判断肿瘤预后的指标^[28]。近年来研究发现, CD24的表达也可作为非小细胞肺癌、胃癌、胆管癌等肿瘤的预后标志物以及预测是否出现远处转移^[29-31]。而在卵巢癌中Kristiansen等^[10]通过免疫组织化学分析正常卵巢及上皮性卵巢肿瘤组织中CD24的表达及生存分析显示无胞质CD24染色的患者中位生存时间为98月, 有胞质染色的中位生存时间为37月, 且CD24的染色强度与卵巢癌FIGO分期、病理学分级、组织学类型等均无相关性, 仅与是否有淋巴结转移有关, 该实验提示CD24可以作为卵巢癌的预后指标, 出现CD24胞质染色的患者预后通常较差。

Choi等^[21]也证实了这一点。这也很好的解释了Surowiak等^[32]发现的复发患者中出现胞质染色的比例较初发病人高的原因, 胞质中CD24的表达可有效促进卵巢癌的侵袭转移。以上研究均提示CD24的表达情况与卵巢癌患者的预后密切相关, 出现CD24胞质染色的患者预后通常较差, 对卵巢癌临床指导有重要参考价值。

3 展望

近年来研究表明, 黏附分子CD24在多种肿瘤细胞中过度表达, 作为P-选择素配体, CD24表达阳性的细胞将有助于肿瘤细胞的运动、黏附与转移。其表达情况与患者生存和预后等密切相关, CD24与其他肿瘤标志物联用可作为多种肿瘤的诊断及预后指标, 卵巢癌常用诊断标志物CA125的特异性及敏感度还不是太高并且不能有效评估预后, CD24与其他肿瘤标志物联用极有可能提高卵巢癌的早期诊断率以及评估患者预后。随着基因疗法及免疫治疗的发展, 通过RNA干扰技术、单克隆抗体治疗能有效干预CD24过度表达的肿瘤。目前已经发现多种针对CD24的治疗方法, 并且从细胞水平及动物水平对CD24单克隆抗体药物或干扰CD24表达对卵巢癌的治疗效果进行了研究。随着研究的深入, 今后针对CD24的抗肿瘤药物将很有可能投入临床应用。未来, 对CD24与卵巢癌发生、发展之间错综复杂的调控关系的深入研究将有助于人们更好的了解卵巢癌的发病机制, 促进新的抗癌药物的研发, 将在卵巢癌治疗上取得更大进步, 提高卵巢癌患者的预后。

参考文献:

- [1] Kay R, Takei F, Humphries RK. Expression cloning of a cDNA encoding M1/69-J11d heat-stable antigens[J]. *J Immunol*, 1990, 145(6):1952-9.
- [2] Henniker AJ. CD24[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2001, 15(2):182-4.
- [3] Kay R, Rosten PM, Humphries RK. CD24, a signal transducer modulating B cell activation responses, is a very short peptide with a glycosyl phosphatidylinositol membrane anchor[J]. *J Immunol*, 1991, 147(4):1412-6.
- [4] Buck K, Hug S, Seibold P, *et al*. CD24 polymorphisms in breast cancer: impact on prognosis and risk[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(3):927-37.
- [5] Leary A, Pautier P, Tazi Y, *et al*. The molecular biology of epithelial ovarian cancer[J]. *Bull Cancer*, 2012, 99(12):1161-73.
- [6] Das PM, Bast RC, Jr. Early detection of ovarian cancer[J]. *Biomark Med*, 2008, 2(3):291-303.

- [7] Reyes-Reyes EM, Akiyama SK. Cell-surface nucleolin is a signal transducing P-selectin binding protein for human colon carcinoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(11-12):2212-23.
- [8] Sagiv E, Arber N. The novel oncogene CD24 and its arising role in the carcinogenesis of the GI tract: from research to therapy[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2008, 2(1):125-33.
- [9] Kristiansen G, Sammar M, Altevogt P. Tumour biological aspects of CD24, a mucin-like adhesion molecule[J]. *J Mol Histol*, 2004, 35(3):255-62.
- [10] Kristiansen G, Denkert C, Schlüns K, *et al.* CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(4):1215-21.
- [11] Bretz NP, Salnikov AV, Perne C, *et al.* CD24 controls Src/STAT3 activity in human tumors[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(22):3863-79.
- [12] Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB, *et al.* Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8):3025-9.
- [13] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4):275-84.
- [14] Gupta PB, Chaffer CL, Weinberg RA. Cancer stem cells: mirage or reality?[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9):1010-2.
- [15] Gao MQ, Choi YP, Kang S, *et al.* CD24⁺ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(18):2672-80.
- [16] Kang KS, Choi YP, Gao MQ, *et al.* CD24⁺ ovary cancer cells exhibit an invasive mesenchymal phenotype[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(2):333-8.
- [17] Miller E, Shapira S, Gur E, *et al.* Increased expression of CD24 in nonmelanoma skin cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2012, 27(4):e331-6.
- [18] Pinato DJ, Nya P, Sharma R, *et al.* CD24: a potential new marker in differentiating malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(3):256-9.
- [19] Bauerschlag D, Brautigam K, Moll R, *et al.* Systematic analysis and validation of differential gene expression in ovarian serous adenocarcinomas and normal ovary[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(2):347-55.
- [20] Santin AD, Zhan F, Bellone S, *et al.* Gene expression profiles in primary ovarian serous papillary tumors and normal ovarian epithelium: identification of candidate molecular markers for ovarian cancer diagnosis and therapy[J]. *Int J Cancer*, 2004, 112(1):14-25.
- [21] Choi YL, Kim SH, Shin YK, *et al.* Cytoplasmic CD24 expression in advanced ovarian serous borderline tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(2):379-86.
- [22] Wei X, Dombkowski D, Meirelles K, *et al.* Mullerian inhibiting substance preferentially inhibits stem/progenitors in human ovarian cancer cell lines compared with chemotherapeutics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(44):18874-9.
- [23] Kristiansen G, Machado E, Bretz N, *et al.* Molecular and clinical dissection of CD24 antibody specificity by a comprehensive comparative analysis[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(7):1102-16.
- [24] Sagiv E, Starr A, Rozovski U, *et al.* Targeting CD24 for treatment of colorectal and pancreatic cancer by monoclonal antibodies or small interfering RNA[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8):2803-12.
- [25] Salnikov AV, Bretz NP, Perne C, *et al.* Antibody targeting of CD24 efficiently retards growth and influences cytokine milieu in experimental carcinomas[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(7):1449-59.
- [26] Koh J, Lee SB, Park H, *et al.* Susceptibility of CD24(+) ovarian cancer cells to anti-cancer drugs and natural killer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(2):373-8.
- [27] Su D, Deng H, Zhao X, *et al.* Targeting CD24 for treatment of ovarian cancer by short hairpin RNA[J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(5):642-52.
- [28] Mori I, Yang Q, Kakudo K. Predictive and prognostic markers for invasive breast cancer[J]. *Pathol Int*, 2002, 52(3):186-94.
- [29] Kim K, Min HS, Chie EK, *et al.* CD24 expression predicts distant metastasis in extrahepatic bile duct cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(9):1438-43.
- [30] Tang J, Cai H, Lin L, *et al.* Increased expression of CD24 is associated with tumor progression and prognosis in patients suffering osteosarcoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(7):541-7.
- [31] Kristiansen G, Schlüns K, Yongwei Y, *et al.* CD24 is an independent prognostic marker of survival in nonsmall cell lung cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(2):231-6.
- [32] Surowiak P, Materna V, Kaplenko I, *et al.* Unfavorable prognostic value of CD24 expression in sections from primary and relapsed ovarian cancer tissue[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(2):515-21.

[编辑校对: 周永红]