

# 黏附分子 CD24 在肿瘤转移中作用

郝丽 张雁云\*

(上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

**摘要** CD24 属糖基磷脂酰肌醇锚蛋白。作为 P- 选择素配体的黏附分子, 其可调节 B 细胞发育和神经发生。研究显示, CD24 高表达在多种肿瘤细胞表面, 参与肿瘤的发生发展。已通过体外试验和动物模型证实 CD24 对多种肿瘤生长和转移相关的肿瘤细胞特性具有调节作用; 结合人肿瘤组织研究显示, CD24 和乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌及肝内胆管癌等肿瘤患者的生存率及预后密切相关。因此, 以 CD24 为靶向的肿瘤诊断和治疗有着诱人的临床应用前景。

**关键词** CD24; 肿瘤转移; 疾病预后

CD24 是一种低分子量高度糖基化的蛋白质, 由 27 个氨基酸组成, 通过糖基磷脂酰肌醇黏附在细胞膜上, 具有多种功能性的糖基化模式。在小鼠, CD24 主要表达在造血细胞<sup>[1]</sup>, 胸腺细胞、脑及胰腺的上皮细胞也有表达。人红细胞和胸腺细胞并不表达 CD24, 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 的高表达。CD24 具有调节生长发育的表达特点, 能够刺激前 B 细胞在骨髓中增殖和成熟, 故一般认为其是 T 和 B 细胞个体发育的分化指标<sup>[2]</sup>。另一方面, CD24 的交联又可诱导处于早期活化状态 B 细胞的凋亡。因此, CD24 的缺乏或过度表达均可影响细胞生长发育及功能状态。

由于 CD24 属表达于活化内皮细胞和血小板, 并参与肿瘤转移 P- 选择素的配体<sup>[3,4]</sup>, 因此其被认为可能也与肿瘤转移有关。已通过肿瘤细胞系体外培养试验和动物模型, 均证实 CD24 对多种肿瘤生长和转移相关的肿瘤细胞特性有调节作用。进一步发现, CD24 可高表达在非小细胞性肺癌、卵巢癌及前列腺癌等多种肿瘤细胞表面, 且和肿瘤转移、复发及患者预后均密切相关, 被认为是一个颇具应用前景的诊断和预后指标。在此基础上, 本文围绕 CD24 生物学特性, 就其在肿瘤转移中作用及与患者预后关系的研究进展作一简述。

## 1 CD24 及其分子生物学特性

1978 年, Springer 等<sup>[5]</sup>在研究小鼠白细胞表面抗原时发现了一种热稳定, 能溶于有机溶剂, 且具有类脂样结构的膜糖蛋白, 并将其命名为热稳定抗原(HSA)。该糖蛋白表观分子量介于 38 kDa 和 70

kDa 之间, 其在造血组织和神经组织发育过程中呈调节性表达。CD24 是 HSA 在人类的同源分子<sup>[1]</sup>, 其定位于染色体的 6q21<sup>[6]</sup>, 表现出等位基因的多态现象。人 CD24 分子在进化中获得了更多的丝氨酸和苏氨酸残基, 这使得 CD24 具有更典型的黏蛋白样结构。作为膜糖蛋白, 其 O- 连接糖基化位点位于分子 N 端一侧, 并在分子顶端形成了致密的葡聚糖链, 更多的糖基化位点紧密排列在膜的表面。生物化学研究证明 HSA 和 CD24 的糖基化是高度变异的, 且这种变异是细胞型别依赖性的。糖基在 CD24 分子结构和功能发挥中起重要作用, 充当细胞连接位点上分子间相互作用的媒介, 介导细胞间, 细胞与基质间黏附, 这种黏附与淋巴细胞转移和神经网络形成有关。

尽管很多学者已将 CD24 作为一个细胞分化的指标, 但迄今对它的生物学功能仍不甚了解。利用抗体阻断和转染试验证明 CD24 是一个重要的共刺激分子, 与 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化增殖有关; 同时其也是一种细胞黏附分子。已发现 CD24 删除小鼠的 B 淋巴细胞再生能力出现中等程度的缺陷, 证明 CD24 的表达可影响 B 细胞的成熟。而异位表达 CD24 的 T 淋巴细胞二次应答的反应性增强。CD24 在 T 前体细胞、B 前体细胞的表达水平决定了它们增殖和存活, 据报道, CD24 的交联诱导了 B 前体细胞的凋亡, 并可抑制抗 CD40 抗体诱导成熟 B 细胞的增殖<sup>[7]</sup>。这种 CD24 交联相关的凋亡也出现于伯杰特淋巴瘤细胞<sup>[8]</sup>。

收稿日期: 2006-03-24 接受日期: 2006-04-06

\* 通讯作者。Tel/Fax: 021-63852705, E-mail: yyzhang@sibs.ac.cn

## 2 CD24 调节肿瘤细胞生长、增殖和存活

已通过观察和比较细胞和组织中基因表达模式,从RNA水平上证实了CD24与乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌及前列腺癌等多种肿瘤的发生发展相关<sup>[9,10]</sup>。在肝细胞癌,CD24 mRNA的过度表达与p53突变及癌细胞的低分化显著相关<sup>[11]</sup>。Yang等<sup>[12]</sup>结合抑制消减杂交和cDNA微阵列方法,发现CD24高表达于雌二醇受体阳性的乳腺癌细胞系。此外在卵巢浆液性乳头状瘤也观察到CD24基因水平较之正常卵巢上皮细胞上调14倍<sup>[13]</sup>。

利用肿瘤细胞系的体外培养试验观察到CD24对肿瘤细胞生长有调节作用。用RNA干扰技术下调膀胱上皮癌细胞UM-UC-3、前列腺癌细胞DU145、宫颈癌海拉(HeLa)细胞株、乳腺癌细胞MCF-7及骨肉瘤细胞SAOS-2等5种细胞株CD24表达后,发现培养的上述细胞数量明显减少<sup>[14]</sup>。其中UM-UC-3和DU145细胞株的肿瘤特征性的生长方式也随之发生改变,以至集落生成率下降至70%以上。进一步发现随上述细胞株形态不断改变,胞内肌动蛋白丝减少,核浓缩,细胞凋亡达12%。上述细胞增殖减少和凋亡增加,提示CD24在不同上皮或间质来源的癌细胞株生长过程中起着重要作用。

## 3 CD24 调节肿瘤转移

在肿瘤转移过程中,肿瘤细胞可首先和血流中血小板黏附结合。随血流再黏附于血管内皮细胞。这些转移需要黏附分子选择素及其配体介导的细胞起始黏附和迁移<sup>[3,4]</sup>。许多癌细胞都能与E-选择素、P-选择素结合。P-选择素表达于活化的内皮细胞和血小板,能介导细胞克服血流的切应力迁移和附壁。在P-选择素剔除的小鼠体内,腺癌细胞的生长和转移较野生型小鼠有明显减弱。这一减弱与肿瘤细胞和血小板结合能力下降有关。CD24是P-选择素配体之一,定位在细胞膜上调节细胞黏附和信号发送的脂筏中,并通过糖基磷脂酰肌醇锚定于胞膜。在正常生理情况下,CD24能够介导单核或中性粒细胞黏附于表达P-选择素的活化内皮细胞或血小板,抗P-选择素或抗CD24抗体可阻断这种黏附作用<sup>[15]</sup>。因此CD24/P-选择素的黏附途径,被推测更有利于CD24阳性肿瘤细胞的浸润性和转移行为。研究证明,转染了CD24的腺癌细胞明显增强了P-选择素依赖的与血小板结合能力<sup>[16]</sup>。这一结合对于肿瘤细胞向周围浸润和播散尤显重要,缘由所形成的

血小板/肿瘤栓能保护肿瘤细胞不被破坏,且有助于后者由循环系统溢出及组织浸润。

Friederichs等<sup>[17]</sup>通过体内转染,使经sialylLe<sup>x</sup>修饰的CD24作为一个功能性P-选择素配体表达于肿瘤细胞,发现可明显增强P-选择素依赖的肿瘤细胞与内皮细胞黏附,及在小鼠肺内迁移滞留和集落形成与增殖。研究进一步证明,表达在乳腺癌细胞表面的CD24,不仅增强了与表达于内皮细胞的P-选择素结合,还间接刺激了细胞通过激活的 $\alpha_3\beta_1$ 和 $\alpha_4\beta_1$ 整合素,黏附介导与纤维连接蛋白、I型和IV型胶原及层黏连蛋白等细胞外基质结合<sup>[18]</sup>,调节乳腺癌细胞在肺内转移增殖。此外,CD24的表达还加速和增强了细胞伸展及其浸润性。这些研究均表明了CD24对肿瘤细胞生长和转移相关多种细胞特性的调节作用。

Schabath等<sup>[19]</sup>报道,CD24在乳腺癌细胞膜脂筏中表达,可影响趋化因子受体CXCR4在脂筏中定位及生物特性。已知后者广泛表达于人类肿瘤如乳腺癌等,而肺、肝脏等癌细胞转移的主要靶器官则高表达其配体CXCL12。CXCR4定位在胞膜脂筏中并作为偶联受体在信号发送机制中起重要作用<sup>[20]</sup>。研究发现,CD24在乳腺癌细胞系MDA-MB-231表达增高可清除同存于胞膜脂筏的CXCR4,这可能是随CD24的表达降低了CXCL12介导的细胞迁移和经由CXCR4的信号转导的原因。低表达CD24的上述乳腺癌细胞在由CXCL12/CXCR4介导的细胞迁移和增殖更为明显,且种植于NOD/SCID小鼠体内的肿瘤生长更为旺盛。由于CXCR4/CXCL12相互作用牵涉到乳腺癌等肿瘤的转移行为,故对于CD24调节CXCR4信号途径作进一步研究有着十分重要的意义。

## 4 CD24 与人类肿瘤及预后关系

传统肿瘤预后分析的标志性参数包括淋巴结转移、肿瘤大小、类型及分级等。近期发现的具有独立预后相关的分子标志物,不仅能用来对预后作更详细的病理分级,且较之传统的预后指标在分析病情发展和患者预后判断方面更具有重要价值。作为肿瘤进程及预后标志物,CD24最初被发现在血液系统恶性肿瘤细胞表面表达,随后的研究证实了其在多种实体瘤中均有表达,且其过度表达与多种肿瘤进程及患者预后密切相关。

CD24在乳腺癌<sup>[21]</sup>、卵巢上皮癌<sup>[22]</sup>、非小细胞性肺癌、前列腺癌以及胰腺癌中高表达,与疾病的

早期进程或死亡显著相关。CD24阳性的乳腺癌患者病情恶化的风险较阴性者高<sup>[21]</sup>。但未发现CD24表达强度与乳腺癌患者年龄、肿瘤大小、类型及分级有关联;也未发现与影响患者雌二醇和c-erbB2表达水平有相关性。此外胰腺癌的CD24高表达并不影响患者的预后状况,这可能与原位胰腺癌等在早期就有较高死亡率有关。但CD24的高表达是否影响高分化或淋巴结阴性胰腺癌患者的预后尚不清楚,还有待于进一步的研究。另有报道,CD24在病理分级高的胰腺癌患者表达高于分级低者,且高恶性度原发癌患者的CD24表达明显增强,表明CD24在胰腺癌的病程发展中发挥重要的作用<sup>[23]</sup>。进一步发现,CD24在癌组织的表达,与器官局限性和中等分化原发性前列腺癌的血清前列腺抗原(PSA)水平、原发肿瘤阶段和病理分级恶性程度,也密切相关。表明CD24是一个敏感的预后指标。研究表明,在依据传统肿瘤预后参数而分类的低复发风险患者基础上,根据CD24的表达能够从中更详细地判断区分出肿瘤发展的高风险和低风险者,从而能给这类器官局限中等分化型的前列腺癌患者提供更有价值的临床信息<sup>[24,25]</sup>。

另研究显示,多种肿瘤如乳腺癌、卵巢癌组织CD24的胞浆表达较之其胞膜表达与肿瘤预后相关性更为密切。且乳腺癌组织CD24的胞浆浓度较之胞膜水平与临床病理参数有良好的相关性<sup>[21]</sup>。基于上述研究,近年对CD24表达模式与肿瘤关系愈渐受到重视。Weichert等<sup>[26]</sup>发现,68.7%的结肠直肠癌患者表达胞膜CD24,而84.4%的癌者表达胞浆CD24。另10%的患者则显示明显的CD24胞浆水平,且与肿瘤高恶性度、淋巴结和多脏器转移密切相关。生存分析还显示CD24胞浆高表达与未出现远端转移患者的短期生存率也高度相关。Choi等<sup>[27]</sup>进一步报道了正常卵巢上皮细胞和浆液性囊腺瘤细胞仅表达胞膜CD24,而恶性浆液性卵巢交界瘤则更多表达胞浆此类蛋白。此外浆液性腺癌也弥散性高表达胞浆CD24,且同样与患者短期生存率明显相关。上述研究进一步阐明了CD24及其表达模式与肿瘤进程及患者预后关系,为了进一步深入研究提供了基础,同时对指导临床也有重要参考价值。

## 5 小结和展望

综上所述,CD24作为黏附分子在调节肿瘤细胞的生长、增殖及迁移能力方面具有重要作用,且其高表达及表达模式与患者生存率和预后等密切相关,是多种肿瘤有价值的诊断与预后指标。鉴于多个研究小组<sup>[28-30]</sup>都已通过抗CD24等特异性抗体来治疗移植相关的B细胞增殖综合征,设想利用该治疗方法用于干预高表达CD24的人类肿瘤,可能不失为一个新的肿瘤治疗途径,值得探讨。在此基础上,进一步深入研究CD24在多种肿瘤转移中作用机制已显得尤为重要。所以对CD24的研究将不仅有助于人们更好的了解肿瘤发生发展的分子机制,还能促进新的抗癌药物和治疗方法的开发和出现。

## 参考文献 (References)

- [1] Kay R et al. *J Immunol*, 1991, **147**: 1412
- [2] Lu L et al. *Eur J Immunol*, 1998, **28**: 1755
- [3] 陈金联等. 生命科学, 1996, **8**: 31
- [4] 周同等. 中华医学杂志, 1997, **77**: 531
- [5] Springer T et al. *Eur J Immunol*, 1978, **8**: 539
- [6] Zarn JA et al. *Cytogenet Cell Genet*, 1995, **70**: 119
- [7] Chappel MS et al. *J Exp Med*, 1996, **184**: 1638
- [8] Suzuki T et al. *J Immunol*, 2001, **166**: 5567
- [9] Kohlgraf KG et al. *Cancer Res*, 2003, **63**: 5011
- [10] Boon K et al. *Oncogene*, 2003, **22**: 7687
- [11] Huang LR et al. *Cancer Res*, 1995, **55**: 4717
- [12] Yang GP et al. *Nucleic Acids Res*, 1999, **27**: 1517
- [13] Santin AD et al. *Int J Cancer*, 2004, **112**: 14
- [14] Smith SC et al. *Cancer Res*, 2006, **66**: 1917
- [15] Aigner S et al. *Int Immunol*, 1995, **7**: 1557
- [16] Aigner S et al. *Blood*, 1997, **89**: 3385
- [17] Friederichs J et al. *Cancer Res*, 2000, **60**: 6714
- [18] Baumann P et al. *Cancer Res*, 2005, **65**: 10783
- [19] Schabath H et al. *J Cell Sci*, 2006, **119**: 314
- [20] Wysoczynski M et al. *Blood*, 2005, **105**: 40
- [21] Kristiansen G et al. *Clin Cancer Res*, 2003, **9**: 4906
- [22] Kristiansen G et al. *Am J Pathol*, 2002, **161**: 1215
- [23] Jacob J et al. *Pancreatology*, 2004, **4**: 454
- [24] Kristiansen G et al. *Prostate*, 2004, **58**: 183
- [25] Kristiansen G et al. *J Pathol*, 2005, **205**: 359
- [26] Weichert W et al. *Clin Cancer Res*, 2005, **11**: 6574
- [27] Choi YL et al. *Gynecol Oncol*, 2005, **97**: 379
- [28] Fischer A et al. *N Engl J Med*, 1991, **324**: 1451
- [29] Garnier JL et al. *Recent Results Cancer Res*, 2002, **159**: 113
- [30] Benkerrou M et al. *Blood*, 1998, **92**: 3137

## The Role of Adhesion Molecule CD24 in Tumor Metastasis

Li Hao, Yan-Yun Zhang\*

(Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

**Abstract** Glycosylphosphatidylinositol-anchored membrane protein CD24 is a ligand of P-selectin and plays a role in B-cell development and neurogenesis. Over the last years, a large body of literature has implicated CD24 overexpression in tumorigenesis and progression. Some investigator showed that ectopic CD24 expression could be sufficient to promote tumor growth and metastasis in experimental animals. Enhanced CD24 expression correlating with prognosis, survival rate and clinical pathological parameter of tumor patients has been reported for a number of types of cancer, including renal cell carcinoma, small cell lung carcinoma, nasopharyngeal carcinoma, pancreatic carcinoma and neural tumors. Therefore, these investigations will help us to elucidate the molecular mechanisms of tumor progression. And furthermore, it could lead to the development of anti-cancer drugs and new therapeutic approaches.

**Key words** CD24; tumor metastasis; tumor prognosis

Received: March 24, 2006 Accepted: April 6, 2006

\*Corresponding author. Tel/Fax: 86-21-63852705, E-mail: yyzhang@sibs.ac.cn