

CD44 与宫颈癌

张耀友综述,何福仙审校

关键词:CD44; 宫颈癌; 透明质酸

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2004)12-0782-02

0 引言

透明质酸(hyaluronic acid, HA)受体 CD44 是一类重要的黏附分子,与肿瘤转移的关系十分复杂。本文通过探讨 CD44 在肿瘤转移中所起的作用及 CD44 与宫颈癌的相关研究,认为 CD44 可作为宫颈癌早期诊断及预后评估的生物学指针。

1 CD44 的主要结构

CD44 是分布广泛的单链膜表面糖蛋白,可赋予肿瘤细胞很强的侵袭及迁移行为。其基因位于人类第 11 号染色体短臂上,分为:(1) CD44 标准体(CD44s)体,成熟 CD44s 胞内 C-端结构域可通过锚蛋白或 ERM 复合体(ezrin/radixin/moesin complex)与细胞骨架相连。(2) CD44 拼接变异体(CD44v)。CD44v 在胞膜外靠近跨膜结构域处插入了 V 编码肽段,提供了与配体的结合位点。正常组织以表达 CD44s 为主,肿瘤组织 CD44s 表达可增高,并可丰富表达 CD44v。Screaton 认为 CD44 膜外成分的变异与细胞黏附及导向作用有关,胞内分子尾部与活化 T 淋巴细胞的潜在作用有关,胞内分子长度可调节蛋白激酶 A/C 的位置,影响细胞信号传递。

2 CD44 与肿瘤的研究

2.1 CD44 与肿瘤的发生、生长、发展的研究
CD44 在肿瘤发生发展中的作用已被证实^[1]。Gurthert 等首先发现无转移能力的癌细胞只表达 CD44s,有转移能力的癌细胞能表达 CD44s 和 CD44v;将 CD44v cDNA 转染非转移癌株模型鼠,可使其获得转移能力,认为 CD44s 与 CD44v 的表达失衡与肿瘤有关。用抗 CD44v 的抗体预先处理细胞,显示鼠癌细胞的转移潜能被终止。CD44s-Ig 是一种融合蛋白,具有竞争性结合 HA 而抑制 CD44s 的作用;通过注射 CD44s-Ig,与肿瘤细胞接种裸鼠,发现实验性肺转移能力显著降低,证实

CD44s 是肿瘤细胞在原位和转移灶生长所必须的。Yahyaoui 等发现有侵袭潜能的肿瘤细胞其 CD44H 表达增强,认为 CD44 可作为判断肿瘤患者预后的指针。Fujita 发现 CD44 还具有抗肿瘤细胞凋亡的作用;而 CD44 的变异可能与 ras 癌基因激活有关。
2.2 CD44 与肿瘤细胞的黏附 CD44v 可与内皮细胞表面的硫酸类肝素(HS)结合,破坏正常细胞,促进血栓形成;将 CD44v2-10 种植在不表达 CD44v2-10 的 SCID(严重混合型免疫缺乏)鼠,发现肺转移明显增高^[2]。肿瘤细胞也可通过胞膜上的 CD44 与细胞外基质的 HA 结合,锚定在宿主细胞外基质。某些 CD44(如含 v10 的 CD44)增强了肿瘤细胞间的黏附,使肿瘤细胞更易在循环系统中存活并着床,并使细胞间、细胞与 ECM 间的黏附力下降,为浸润转移奠定基础^[3]。CD44 还可直接促进肿瘤细胞与内皮细胞黏附,表达 CD44v6 的肿瘤细胞更易进入淋巴和循环系统,发生脉管浸润及远处转移。Fonseca 等认为 CD44v 与肿瘤基质浸润和淋巴结转移密切相关。选择性剪接、翻译后修饰和 CD44 聚集的状态,也影响 CD44 配体的结合,与细胞的黏附能力有关。

通过 CD44 单抗或透明质酸片段引起 CD44 的交联,可显著提高整合蛋白 LFA-1 的表达,并诱导其活化,LFA-1 对白细胞黏附于内皮细胞及穿出血管进入组织中起重要作用^[4]。CD44 还可作为肝细胞生长因子/扩散因子(HGF/SF)的共受体,通过与 HGF 结合,促进信号传导,进一步引起 LFA-1 的活化。Shimabukuro 认为 HGF/SF 主要是由基质细胞产生,通过减少肌动蛋白等的表达,可增强宫颈鳞癌向基质侵袭的能力。

2.3 CD44 与细胞外基质的降解 许多恶性肿瘤中 HA 的合成分泌显著升高,CD44 的表达同时也上调,两者结合后,经内吞作用进入溶酶体降解。Calikoglu 指出 CD44 可通过降解 HA,这种细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中含量丰富的基质,促进肿瘤细胞的侵袭。血管壁周围 HA 降解,使肿瘤细胞更易进入循环系统。高分子量的 HA 可与周

收稿日期:2003-10-22;修回日期:2004-01-14

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科

围结缔组织形成间隙,促进细胞的侵袭,当新的 HA 合成时,这些高分子量 HA 被降解,由降解后的低分子量 HA 刺激胶原合成及内皮细胞移动、增殖,最后合成新生毛细血管。近来发现 CD44 对基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMPs)的表达和活化也有影响。MMPs 是人体内一组降解 ECM 的主要酶系,几乎能降解 ECM 的所有成分。CD44v 可激活活体细胞内某些信号的传导,使肿瘤细胞分泌 MMPs,加速 ECM 降解,有助于肿瘤侵袭与转移。CD44 可以诱导 MMP-2 分泌及其 mRNA 含量的增加,增强再重建基膜上的侵袭能力;与 CD44 结合的 MMP-9 促进了胶原的降解,干扰 CD44 与 MMP-9 结合,可抑制肿瘤的侵袭。CD44 与 MMP-9 的结合受到 CD44 的许多配体,如 HA 和一些抗体诱导,使 MMP-9 的活性集中于细胞—基质的作用位点,也使 MMP-9 避免接触组织金属蛋白酶抑制剂而失活。

2.4 CD44 与肿瘤细胞的运动 CD44 的胞内结构域通过 ERM (代表 ezrin-radixin-moesin 三种蛋白质) 家族与肌动蛋白相互作用^[5], Eu gene 指出 CD44/ERM 复合物的形成,受 Rho (细胞骨架重排中关键的信号分子) 调控。而 CD44 分子氨基酸末端细胞外区域能和 ECM 相互作用而调节肿瘤细胞的构象、分布及运动,或 ECM 被水解,或由 TPA 诱导 CD44 裂解^[6],均可造成旧的黏附解体,使细胞向前运动;CD44 的裂解还受到不同因子的调控:如 Ca^{2+} 内流和丝氨酸蛋白酶抑制因子都可增强 CD44 的裂解,Rho 家族蛋白中的 Rac 和 Rho 分别可增强和抑制 CD44 的裂解。

3 CD44 与宫颈癌的相关研究

Wobus 等^[1]发现 CD44 有助于宫颈癌的发生发展和癌转移。Darai 等认为随着 CIN 分级升高,CD44v6 表达增加。Ibrahim 等认为 CD44v5 可作为 CIN 的标志物。Ayhan 研究显示 CD44v6 阳性比阴性者预后差,认为 CD44v6 表达与脉管浸润转移密切相关,是早期宫颈癌一个独立的预后因素。Kainz 提出表达 CD44v6 的宫颈鳞癌患者更易发生盆腔淋巴结转移,且生存率下降,无盆腔淋巴结转移患者中,CD44v6 表达阳性者较阴性者预后明显差。另一值得注意的变异型 CD44v7 和 CD44v8,在正常宫颈上皮中表达缺失,随着癌变的发展,阳性率逐渐升高,浸润癌阳性表达率为 100%,提示其可能成为宫颈癌早期筛查和早期诊断的指标。Speiser 认为 CD44v6 与宫颈癌的发生和转移密切相关,可作为早期的独立预后因素。Gorham 等认为

CD44 的表达有助于宫颈癌最微小范围浸润的早期诊断。Lu 发现在宫颈腺癌的原位癌及浸润癌中 CD44s 弥漫表达,且浸润癌比原位癌明显高表达,几乎所有的原位癌与浸润癌 CD44v9 均增加,仅较少的浸润癌表达 CD44v4 和 CD44v6,而原位癌几乎不表达,认为宫颈上皮的癌变与 CD44s 和几种 CD44v 表达的量变和质变有关。Tokumo 指出 CD44v6 表达可能与宫颈癌的浸润和转移无关。Callagy 和 Saegusa 等均认为在宫颈癌的发展过程中,CD44v6 表达呈下降趋势,CD44v6 尚不能作为预后指针。Kohlberger 认为 CD44v5 与 CIN 的病理分级呈负相关,CD44v5 抗原决定簇的丢失在 CIN 向恶性转变过程中起一定作用。Dellas 等发现在宫颈癌的发展过程中,CD44s 和 CD44v4 的表达逐渐降低。Davidson 发现 CIN 组织类型高的患者有 > 50% 出现 CD44 表达下降,认为此种现象与细胞黏附特性损失有关。Costa 等认为术前检测宫颈癌患者 CD44v6 的表达有助于选择更合适的化疗药物。

4 结语

肿瘤的侵袭与转移是一个复杂的连续过程,目前 CD44 和宫颈癌的研究结果虽有差异,但均表明 CD44 在宫颈癌的早期发生中发挥了一定的作用,相信检测 CD44 将成为宫颈癌预防、早期诊断、判断预后和寻找早期终止疾病进程的新指针。

参考文献:

- [1] Wobus M, Kuns R, Wolf C, et al. CD44 mediates constitutive type I receptor signaling in cervical carcinoma cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83 (2): 227-234.
- [2] Barbour AP, Reeder JA, Walsh MD, et al. Expression of the CD44v2-10 isoform confers a metastatic phenotype: importance of the paransulfate attachment site CD44v3 [J]. *Cancer Res*, 2003, 63 (4): 887-892.
- [3] Gal I, Leslie J, Ko W, et al. Role of the extracellular and cytoplasmic domains of CD44 in the Rollin-g interaction of lymphoid cells with hyaluronan under physiological flow [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (13): 11150-11158.
- [4] Denning-Kendall P, Sin gha S, Bradle y B, et al. Cytokine expansion culture of cord blood CD34 (+) cells induces marked and sustained changes in adhesion receptor and CXCR4 expressions [J]. *Stem Cells*, 2003, 21 (1): 61-70.
- [5] Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signaling regulators [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4 (1): 33-45.
- [6] Murakami D, Okamoto I, Nagano O, et al. Presenilin-1-dependent gamma-secretase activity mediates the intramembranous cleavage of CD44 [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (10): 1511-1516.

[编辑校对:刘红武]