

CD24与结直肠癌多层次关联的研究进展

刘伊雯, 房静远

刘伊雯, 房静远, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市 200001

刘伊雯, 房静远, 上海市消化疾病研究所 上海市 200127
刘伊雯, 2010级上海交通大学医学院临床医学硕博生, 主要从事消化系统肿瘤方面的研究。

作者贡献分布: 本文综述由刘伊雯完成; 房静远审校。

通讯作者: 房静远, 教授, 主任医师, 200001, 上海市黄浦区山东中路145号, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科。fangjingyuan_new@163.com

收稿日期: 2013-06-17 修回日期: 2013-07-16

接受日期: 2013-07-18 在线出版日期: 2013-09-08

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: CD24; Colorectal cancer; Cancer stem cells

Liu YW, Fang JY. Advances in understanding the relationship between CD24 and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(25): 2557-2562 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2557.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i25.2557>

Advances in understanding the relationship between CD24 and colorectal cancer

Yi-Wen Liu, Jing-Yuan Fang

Yi-Wen Liu, Jing-Yuan Fang, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai 200001, China

Correspondence to: Jing-Yuan Fang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 145 Shandongzhong Road, Huangpu District, Shanghai 200001, China. fangjingyuan_new@163.com

Received: 2013-06-17 Revised: 2013-07-16

Accepted: 2013-07-18 Published online: 2013-09-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the third cause of cancer-related morbidity and mortality in America. In China and other Asian countries, an increasingly westernized diet has led to a high incidence of CRC. There is currently an urgent demand for the discovery of novel biomarkers for CRC prognostic evaluation and molecular targeted therapies. CD24 is a mucin-like glycoprotein that is highly expressed on the surface of CRC cells. It may play a significant role in the multistep process of CRC carcinogenesis, invasion and metastasis and is correlated with therapeutic resistance and poor prognosis of CRC. As one of surface markers for potential cancer stem cells (CSCs), CD24 may be used as an ideal target for curative CRC therapy. In this review, we summarize the role of CD24 in CRC initiation, progression and metastasis. Moreover, we discuss the vital part of CD24 in CSC identification, isolation and complete CRC eradication.

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是美国发病率和死亡率居第3位的恶性肿瘤, 随着饮食的西化, 中国等亚洲国家的CRC发病率也节节升高. 寻找一种特异的分子标记作为预后评估指标及治疗靶标是CRC个性化治疗的关键. CD24是一种在CRC中表达上调的细胞表面糖蛋白, 他在CRC的发生、浸润、黏附与转移中均起到了重要的推动作用, 并且与CRC的耐药及差预后密切相关, 此外, CD24为潜在肿瘤干细胞表面标志物, 针对CD24的靶向治疗能根除肿瘤干细胞从而达到从根本上消灭CRC的目的. 本篇综述讨论了CD24在CRC发生、发展及预后评估中作用, 回顾了CD24与CRC肿瘤干细胞的相关研究, 并进一步探究了CD24在CRC肿瘤干细胞的鉴定、分离、靶向治疗等研究中的重要意义.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: CD24; 结直肠癌; 肿瘤干细胞

核心提示: CD24在结肠癌细胞中高表达, 且参与其发生、浸润、黏附与转移, 并与差预后密切相关, 且由于其潜在的肿瘤干细胞表面标志物特性, CD24还能作为肿瘤干细胞靶标参与抗肿瘤药物筛选与研发, 从而达到根除肿瘤干细胞进而消灭结直肠癌的目的.

刘伊雯, 房静远. CD24与结直肠癌多层次关联的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(25): 2557-2562 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2557.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i25.2557>

■背景资料

CD24是一种唾液酸糖蛋白, 被糖基磷脂酰肌醇锚定于细胞表面, 在细胞与细胞、细胞与基质的黏附中起到的重要作用, 可能参与肿瘤细胞的浸润、转移, 且与肿瘤的差预后密切相关. 此外, CD24还是众多系统肿瘤的肿瘤干细胞表面标志物.

■同行评议者

斯坎德尔·白克力, 教授, 新疆医科大学基础医学院生物化学教研室

■ 研发前沿

CD24在结肠癌细胞中高表达,且参与其发生、浸润、黏附与转移,并与差预后密切相关,且由于其潜在的肿瘤干细胞表面标志物特性,CD24还能作为肿瘤干细胞靶标参与抗肿瘤药物筛选与研发,从而达到根除肿瘤干细胞进而消灭结肠癌(colorectal cancer, CRC)的目的。

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是美国发病率和死亡率居第3的恶性肿瘤^[1],随着饮食的西化,中国等亚洲国家的CRC发病率也节节升高^[2-4]。尽管早期的CRC可以行根治性手术治疗,但由于早期肿瘤患者并无特异的症状使患者发现肿瘤时往往已失去了根治性切除的机会,辅助与新辅助放化疗也是CRC综合治疗方案的重要部分,但其疗效并不尽如人意,此外,因耐药所致的CRC残余和复发也是亟待解决的问题。因此,寻找一种特异的分子标记作为预后评估指标及治疗靶标是CRC个性化治疗的关键。

CD24是一种低分子量高度糖基化的唾液酸糖蛋白,由31个氨基酸组成,被糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)锚定于细胞表面,具有典型的黏蛋白结构,在细胞与细胞、细胞与基质的黏附中起到的重要作用^[5,6]。在正常情况下,CD24仅表达于前B淋巴细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、角质细胞与肾小管细胞^[7-9],在造血过程的细胞选择和成熟中起到重要作用^[10,11]。在恶性肿瘤中,CD24最早报道于血液系统肿瘤,之后又陆续在实体肿瘤如非小细胞肺癌^[12]、尿路上皮癌^[13]、食道鳞癌^[14]、前列腺癌^[15]、卵巢癌^[16]、肾癌^[17]、乳腺癌^[18]、胰腺癌^[19]、胃癌等^[20]中被发现表达显著上调。研究者认为,CD24可能参与肿瘤细胞的浸润^[21]、转移^[7]且与肿瘤的差预后密切相关^[22]。此外,随着近来肿瘤干细胞研究的深入,CD24还被发现是众多系统肿瘤包括CRC的肿瘤干细胞表面标志物,在肿瘤干细胞的鉴定、分离、筛选、药物靶向等众多研究中具有重要意义^[23]。

目前,越来越多的实验证据表明,CD24在结肠癌细胞中高表达,且参与其发生、浸润、黏附与转移,并与差预后密切相关,且由于其潜在的肿瘤干细胞表面标志物特性,CD24还能作为肿瘤干细胞靶标参与抗肿瘤药物筛选与研发,从而达到根除肿瘤干细胞进而消灭CRC的目的。本文将深入阐释CD24在CRC发生、发展及预后评估中作用,并回顾CD24与CRC肿瘤干细胞的相关研究,探讨CD24在CRC肿瘤干细胞的鉴定、分离、靶向治疗等研究中的重要意义。

1 CD24参与结直肠癌肿瘤发生

CRC的发生是一个长时间、多步骤、涉及一系列的癌基因、抑癌基因、miRNA基因突变,进而导致细胞内重要调控分子功能改变的过程^[24]。

众多研究结果证实,CD24的表达改变可能是其中一环。结直肠腺瘤性息肉是CRC的癌前病变早已得到了学术界的共识^[25],有研究发现,CD24在结直肠腺瘤中的表达阳性率达90.7%,提示CD24的表达改变在CRC的发生发展中是一个比较早的事件^[26]。由于CD24为GPI锚定蛋白,并没有细胞内结构域,因此他可能作为脂筏(lipid raft,细胞膜中富含胆固醇及鞘脂的有序且致密的微结构域,可作为蛋白质停泊平台参与膜的信号转导及蛋白质转运^[27])中蛋白参与信号转导,进而参与肿瘤发生^[28]。有研究团队通过基因表达芯片发现,利用抗CD24单克隆抗体或shRNA技术敲低CD24表达能够下调Ras, MAPK及Bcl-2家族成员等的表达^[29],揭示了CD24的下游信号通路的冰山一角。另外一个研究团队的研究结果也表明CD24能激活Raf-1途径,进而激活ERK1/2及P38 MAPK途径,加快细胞系增殖^[30]。该团队的后续深入研究发现,CD24可以直接或间接作用于MAPK途径的上游调控因子Src家族的Lyn,促进其磷酸化激活及核转移,并促进其在核内激活ERK1/2,进而激活下游信号通路^[31]。另一方面,miRNA可能也参与了CD24的上下游调控网络进而参与肿瘤发生。例如,受抑癌基因p53正向调控的miR-34a能在转录后水平靶向CD24及Src的3'UTR,抑制其表达,当miR-34a被表观遗传沉默后,CD24表达上调,因此能通过激活Src进而诱导AP-1家族成员c-Jun和c-Fos上调miR-21表达,从而抑制Pdc4及PTEN等抑癌基因或转移抑制基因的表达,参与肿瘤的发生和发展^[32]。CD24的信号通路网络还有待进一步的研究完善,只有透彻的了解CD24在其上下游信号转导通路中的作用及意义才能更透彻的了解CRC发生、发展的分子机制,以更好的设计抗肿瘤方案,实现对CRC的靶向治疗。

2 CD24与结直肠癌浸润、转移及预后密切相关

以往研究者认为,CD24可能作为黏附因子P-选择素的配体参与了CRC的浸润与转移。P-选择素是一种钙离子依赖的内源性凝集素,在炎症、创伤等刺激诱导下能迅速表达于激活的血管内皮细胞及血小板表面,CD24的表达可促进P-选择素依赖的肿瘤细胞与血小板的结合^[33],形成“血小板-肿瘤栓”存在于血流中,从而保护肿瘤细胞免受机体免疫系统清除^[6,33,34]。而且,肿瘤细胞表面的CD24能与远处器官血管内皮细胞表面的P-选择素结合,使该器官实现对肿瘤细胞的

捕获从而形成肿瘤的远处转移^[35]. 近来有研究发现, CRC中 α -1,3-岩藻糖基转移酶VII的miRNA水平及蛋白表达水平平均升高, 与患者淋巴结转移及肿瘤分期密切相关, 该酶能促进CD24及路易斯寡糖X的表达, 通过增加CD24的糖基化程度促进CRC体外培养细胞系的趋化与侵袭^[36], 提示除了与P-选择素相关机制外, CD24也可能通过糖基化程度增加而参与CRC的浸润、转移.

一系列的研究证据均提示CD24参与了CRC的浸润过程, 例如, 在体外培养细胞系中敲低CD24表达后, 细胞运动能力明显减退^[29], 过表达CD24后, 细胞侵袭能力明显增加^[31]. 此外, 研究证据也表明CD24的表达与CRC预后相关. Weichert等^[37]发现, CD24在正常结直肠黏膜中不表达, 在CRC中, 胞质表达强度与较晚的肿瘤分期、淋巴结转移、全身转移及平均生存时间相关, 且在无远处转移的患者的生存分析中, 细胞质CD24表达是CRC的独立预后因素. Wang等^[30]和Su等^[31]的研究团队也发现, CD24的表达强度与CRC浸润深度、淋巴结转移、远处转移及肿瘤分期相关, 在一项74例CRC患者的生存分析中, 他们发现, CD24强表达的患者平均生存时间较短, 且CD24是CRC的独立预后因素^[31]. 以上研究结果均提示CD24的表达, 特别是细胞质表达与CRC的进展及预后密切相关. 但是也有研究团队的研究结果不支持这一观点, 例如, Choi等^[38]的研究结果显示, CD24虽然与CRC的分化及侵袭能力相关, 但与平均生存时间无显著性关系, Ahmed等^[39]的研究结果也不支持CD24与CRC患者预后相关. 因此, 为了全面、深入的了解CD24与CRC进展及预后的关系, 探讨将CD24的表达强度作为CRC预后评估指标的可能性, 扩大范围、扩大例数、多中心的系统研究还有待开展.

3 CD24是潜在的CRC肿瘤干细胞表面标志物

CD24之所以影响肿瘤的浸润、转移及预后可能与其是肿瘤干细胞表面蛋白相关. 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是肿瘤中数目极少的一个细胞亚群, 他们能自我更新并多向分化产生具有异质性的肿瘤细胞, 与肿瘤的发生、发展及复发密切相关^[40]. CSCs的来源目前仍颇受争议, 尚无确凿证据证明CSCs来源于正常组织的干细胞, 但有研究表明CSCs与Wnt、Hedgehog和Notch等信号通路相关, 吸烟、射线、活性氧等因素可致使正常干细胞积累一定量的基因突变进而发生表观遗传学改变, 从而下调上述信

号通路所涉及的基因导致肿瘤发生^[41]. 稳定的CSCs位于良性腺瘤或者恶性肿瘤分化区域的中心, 当发生上皮间充质转化时, CSCs的迁移不仅能造成病灶延伸, 而且可因其侵犯血管和淋巴管造成远处转移^[42]. 缺少特异性的标志物是目前CSCs研究面临的困难之一, 如何利用一种细胞表面标志物或几种细胞表面标志物组合来识别、分离CSCs进行进一步探究并且靶向CSCs从而达到消除这个细胞亚群进而治愈肿瘤的目的是近来研究的重点. 到目前为止, 研究者们已筛选出包括CD24、CD44、CD29、CD133、CD166等在内的一系列潜在的CSCs表面标志物^[41,43]. 2010年, Yeung等^[44]首先报道了CD24可能在CRC中也扮演着CSCs表面标志物这一角色的发现, 他们证实了SW1222、HT29等CRC细胞系中分离而来的CD24⁺CD44⁺细胞具有自我更新、多向分化及免疫缺陷小鼠上成瘤性等肿瘤干细胞特性. 随后, 另外的研究团队也发现, HT116及SW480等细胞系中分选出的CD24⁺亚群较之CD24⁻亚群有更强的形成肿瘤球的能力、自我更新能力、体外克隆形成能力及免疫缺陷小鼠上成瘤的能力, 且CD24⁺细胞能够在体内分化出CD24⁺的细胞亚群^[45], 以上研究结果均提示在CRC体外培养细胞系中, CD24⁺亚群是潜在的肿瘤干细胞.

值得一提的是, 纵然从肿瘤细胞系中分离CD24⁺CD44⁺等潜在的干细胞亚群比从肿瘤组织中分离更简单方便, 而且不仅能通过基因敲低及过表达的方法行进一步研究还能高通量的筛选单克隆抗体及抗癌药物, 但体外培养细胞系是否是获取CSCs的最佳来源存在着争议. 一方面, 不同的肿瘤类型所含的CSCs比例不同, 越是低分化的肿瘤包含的CSCs比例越高, 且不同的细胞系包含的“干性”细胞亚群比率也不同, 如何匹配细胞系及肿瘤组织中的CSCs比率以提供更好的筛选平台有待进一步研究. 另一方面, 研究者在一项系统而全面的研究中发现, 如果以形成肿瘤球、SP表型、ALDH-1活性、耐药性、免疫缺陷小鼠上的成瘤性等特性作为考量标准, 从目前常用于实验研究的10个结直肠癌细胞系中分离而来的CD133⁺、CD166⁺CD44⁺、CD24⁺CD44⁺等细胞亚群是否能体现出干细胞的特点, 在不同的细胞系中, 不同的细胞亚群有不同的结果^[46]. 研究者认为, 培养基的特殊成分、潜在的感染及微环境差异均可能导致细胞系之间及细胞系与肿瘤组织之间的差异. 失去了细胞外基质, 失去

■ 相关报道

目前国内外关于CD24与消化系统肿瘤相关的报道不少, 这些研究有的侧重于CD24在早期筛查消化系统肿瘤中的意义, 有的侧重于CD24在预测消化系统肿瘤复发中的意义, 更多的研究则是侧重于CD24在肿瘤预后中的意义.

■创新盘点

CD24是潜在的肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)表面标志物,而CSCs的存在是肿瘤细胞耐药、残余、复发和远处转移的基础,CD24不仅在CRC辅助放化疗耐药评估及疗效预测上颇有应用价值,而且是非常有前景的结直肠癌CSCs靶向治疗靶标。

了与其他非肿瘤细胞例如成肌纤维细胞的联系,失去了肿瘤组织的“多层次”结构而在体外单层排列生长,种种因素使体外培养的肿瘤细胞失去了“多样性”而趋向均一^[46]。这也提示我们用体外培养细胞系来研究、筛选CSCs甚至筛选靶向CSCs的抗癌药物可能存在局限性。总而言之,多项研究提示CRC中CD24⁺的细胞亚群具有肿瘤干细胞特性,这为CD24在CRC发生、发展、浸润、转移中所起作用的研究提供了新的思考方向,但其研究方法筛选平台有待进一步改进与开发。

4 CD24与CRC的治疗

目前唯一能治愈CRC的治疗方式为早期行根治性手术切除,对于有局部浸润和远处转移的CRC患者,辅助与新辅助放化疗效果并不理想,如何避免肿瘤的残余和复发一直困扰着临床医师与科研人员^[46]。CSCs的发现给研究者带来了新的视角与切入点,使CRC的治疗有了新的方向与靶标。

研究者发现,CRC的残余及耐药可能与CSCs相关,由于CSCs高表达ABC转运蛋白、DNA修复蛋白及ALDH-1等解毒酶,且相对于成熟肿瘤细胞而言有较慢的增殖速率,因此对放疗、化疗都有一定抵抗性,导致了肿瘤耐药的产生^[41,47]。例如,有研究报道HCT116及SW480细胞系在抗肿瘤药物处理后,耐药株中CD24⁺亚群比率较原细胞系明显增高^[45]。此外,在一项包含50例术前经新辅助放化疗的局部晚期直肠癌患者的研究中发现,切除组织标本为CD24⁺CD133⁺的患者对新辅助放化疗的敏感度明显较低^[48]。这些研究成果提示,CD24⁺肿瘤干细胞参与了CRC对放化疗的抵抗,也提示CD24等肿瘤干细胞表面标志物在预测辅助及新辅助化疗疗效中的价值。正因为CD24作为CRC肿瘤干细胞标志物在CRC中高表达,且在正常组织中几乎不表达,利用CD24作为靶标靶向CRC肿瘤干细胞,从而达到彻底消灭CRC的目的是CRC靶向治疗研究的热点,例如有研究团队利用单克隆抗体和基因敲低技术下调CD24表达能有效抑制体外培养CRC细胞系的侵袭与增殖,并能降低该种细胞在免疫缺陷小鼠上的成瘤性^[29]。此外,研究者还发现,如果给CD24的单克隆抗体“武装”上抗肿瘤基团能进一步提高其靶向治疗作用。例如,SWA11-ZZ-PE38,一种利用CD24单克隆抗体及铜绿假单胞菌外毒素衍生物PE38构建而成的免

疫毒素,既具有对CD24的靶向性,又具有PE38的诱导细胞凋亡的特性,该免疫毒素能有效诱导CRC肿瘤细胞凋亡且能有效抑制裸鼠上CD24⁺移植瘤的生长,而对正常组织无不良反应^[49],是一种非常具有前景的靶向治疗工具。此外,在其他肿瘤模型中,使用miRNA诱导CSCs向普通成熟肿瘤细胞分化使其对放化疗敏感也是颇有前景的肿瘤治疗方法^[40],其在CRC放化疗中的应用还有待开展。

5 结论

结直肠癌是发达国家的沉重医疗负担,近年来因为饮食的西化,中国CRC发病率也较以往上升。CD24是一种在CRC中高表达的唾液酸糖蛋白,他被GPI锚定于细胞表面,可能作为脂筏中的蛋白平台参与信号转导,进而参与调控细胞的生物学行为,此外CD24是P-选择素的配体,参与细胞与细胞、细胞与基质的黏附,以上两个原因使CD24在CRC发生、发展及远处转移中起到了重要作用,众多研究结果表明,细胞质中CD24的强表达与CRC患者的差预后密切相关,这提示CD24作为预后评估指标参与临床决策的可能性。随着肿瘤干细胞研究的逐渐升温,CD24被发现是潜在的CSCs表面标志物,而CSCs的存在是肿瘤细胞耐药、残余、复发和远处转移的基础,因此,CD24不仅在CRC辅助放化疗耐药评估及疗效预测上颇有应用价值,而且也是非常具有前景的结直肠癌CSCs靶向治疗靶标。作者相信,目前已报道的CD24上下游信号通路只是CD24调控网络的冰山一角,对其信号网络更加全面细致的研究是探明CD24相关的肿瘤发生机制的基础,也是开发CSCs及其信号通路靶向治疗的关键。此外,既然CD24在CRC发生中是个早期事件,且CD24的表达上调在结直肠腺瘤中已经存在,那么CD24是否可以作为CRC的早期筛查和诊断标志物投入临床应用及是否能从外周血、体液及粪便中检测到以简化筛查与诊断流程也颇具研究空间。

6 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 3 Ji BT, Devesa SS, Chow WH, Jin F, Gao YT. Colorec-

- tal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972-1994. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 661-666 [PMID: 9718217]
- 4 Shin HR, Won YJ, Jung KW, Park JG. 2001 annual report of the Korea Central Cancer Registry: based on registered data from 134 hospitals. *Cancer Res Treat* 2004; 36: 19-30 [PMID: 20396562 DOI: 10.4143/crt.2004.36.1.19]
 - 5 Kay R, Takei F, Humphries RK. Expression cloning of a cDNA encoding M1/69-J11d heat-stable antigens. *J Immunol* 1990; 145: 1952-1959 [PMID: 2118158]
 - 6 Kristiansen G, Sammar M, Altevogt P. Tumour biological aspects of CD24, a mucin-like adhesion molecule. *J Mol Histol* 2004; 35: 255-262 [PMID: 15339045 DOI: 10.1023/B:HIJO.0000032357.16261.c5]
 - 7 Baumann P, Cremers N, Kroese F, Orend G, Chiquet-Ehrismann R, Uede T, Yagita H, Sleeman JP. CD24 expression causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis. *Cancer Res* 2005; 65: 10783-10793 [PMID: 16322224 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0619]
 - 8 Li O, Zheng P, Liu Y. CD24 expression on T cells is required for optimal T cell proliferation in lymphopenic host. *J Exp Med* 2004; 200: 1083-1089 [PMID: 15477346 DOI: 10.1084/jem.20040779]
 - 9 Nielsen PJ, Lorenz B, Müller AM, Wenger RH, Brombacher F, Simon M, von der Weid T, Langhorne WJ, Mossman H, Köhler G. Altered erythrocytes and a leaky block in B-cell development in CD24/HSA-deficient mice. *Blood* 1997; 89: 1058-1067 [PMID: 9028339]
 - 10 Suzuki T, Kiyokawa N, Taguchi T, Sekino T, Katagiri YU, Fujimoto J. CD24 induces apoptosis in human B cells via the glycolipid-enriched membrane domains/rafts-mediated signaling system. *J Immunol* 2001; 166: 5567-5577 [PMID: 11313396]
 - 11 Kadmon G, von Bohlen und Halbach F, Schachner M, Altevogt P. Differential, LFA-1-sensitive effects of antibodies to nectadrin, the heat-stable antigen, on B lymphoblast aggregation and signal transduction. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 198: 1209-1215 [PMID: 8117278 DOI: 10.1006/bbrc.1994.1171]
 - 12 Lee HJ, Choe G, Jheon S, Sung SW, Lee CT, Chung JH. CD24, a novel cancer biomarker, predicting disease-free survival of non-small cell lung carcinomas: a retrospective study of prognostic factor analysis from the viewpoint of forthcoming (seventh) new TNM classification. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 649-657 [PMID: 20354454]
 - 13 Choi YL, Lee SH, Kwon GY, Park CK, Han JJ, Choi JS, Choi HY, Kim SH, Shin YK. Overexpression of CD24: association with invasiveness in urothelial carcinoma of the bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 275-281 [PMID: 17284113]
 - 14 Sano A, Kato H, Sakurai S, Sakai M, Tanaka N, Inose T, Saito K, Sohda M, Nakajima M, Nakajima T, Kuwano H. CD24 expression is a novel prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 506-514 [PMID: 19050962 DOI: 10.1245/s10434-008-0252-0]
 - 15 Kristiansen G, Pilarsky C, Pervan J, Stürzebecher B, Stephan C, Jung K, Loening S, Rosenthal A, Dietel M. CD24 expression is a significant predictor of PSA relapse and poor prognosis in low grade or organ confined prostate cancer. *Prostate* 2004; 58: 183-192 [PMID: 14716744 DOI: 10.1002/pros.10324]
 - 16 Surowiak P, Materna V, Kaplenko I, Spaczyński M, Dietel M, Kristiansen G, Lage H, Zabel M. Unfavorable prognostic value of CD24 expression in sections from primary and relapsed ovarian cancer tissue. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 515-521 [PMID: 16681720 DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00555.x]
 - 17 Lee HJ, Kim DI, Kwak C, Ku JH, Moon KC. Expression of CD24 in clear cell renal cell carcinoma and its prognostic significance. *Urology* 2008; 72: 603-607 [PMID: 18384848 DOI: 10.1016/j.urol.2008.01.061]
 - 18 Kristiansen G, Winzer KJ, Mayordomo E, Bellach J, Schlüns K, Denkert C, Dahl E, Pilarsky C, Altevogt P, Gusk H, Dietel M. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4906-4913 [PMID: 14581365]
 - 19 Sagiv E, Kazanov D, Arber N. CD24 plays an important role in the carcinogenesis process of the pancreas. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 280-284 [PMID: 16824727 DOI: 10.1016/j.biopha.2006.06.006]
 - 20 Bektas S, Bahadır B, Ucan BH, Ozdamar SO. CD24 and galectin-1 expressions in gastric adenocarcinoma and clinicopathologic significance. *Pathol Oncol Res* 2010; 16: 569-577 [PMID: 20177845 DOI: 10.1007/s12253-010-9248-8]
 - 21 Mierke CT, Bretz N, Altevogt P. Contractile forces contribute to increased glycosylphosphatidylinositol-anchored receptor CD24-facilitated cancer cell invasion. *J Biol Chem* 2011; 286: 34858-34871 [PMID: 21828044 DOI: 10.1074/jbc.M111.245183]
 - 22 Lee JH, Kim SH, Lee ES, Kim YS. CD24 overexpression in cancer development and progression: a meta-analysis. *Oncol Rep* 2009; 22: 1149-1156 [PMID: 19787233]
 - 23 Yu Z, Pestell TG, Lisanti MP, Pestell RG. Cancer stem cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 2144-2151 [PMID: 22981632 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.08.022]
 - 24 Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: 330-337 [PMID: 22810696 DOI: 10.1038/nature11252]
 - 25 Risio M. The natural history of colorectal adenomas and early cancer. *Pathologie* 2012; 33 Suppl 2: 206-210 [PMID: 22945585 DOI: 10.1007/s00292-012-1640-6]
 - 26 Sagiv E, Memeo L, Karin A, Kazanov D, Jacob-Hirsch J, Mansukhani M, Rechavi G, Hibshoosh H, Arber N. CD24 is a new oncogene, early at the multistep process of colorectal cancer carcinogenesis. *Gastroenterology* 2006; 131: 630-639 [PMID: 16890615 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.028]
 - 27 Sonnino S, Prinetti A. Membrane domains and the "lipid raft" concept. *Curr Med Chem* 2013; 20: 4-21 [PMID: 23150999]
 - 28 Baumann P, Thiele W, Cremers N, Muppala S, Krachulec J, Diefenbacher M, Kassel O, Mudduluru G, Allgayer H, Frame M, Sleeman JP. CD24 interacts with and promotes the activity of c-src within lipid rafts in breast cancer cells, thereby increasing integrin-dependent adhesion. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 435-448 [PMID: 21710320 DOI: 10.1007/s00018-011-0756-9]
 - 29 Sagiv E, Starr A, Rozovski U, Khosravi R, Altevogt P, Wang T, Arber N. Targeting CD24 for treatment of colorectal and pancreatic cancer by monoclonal antibodies or small interfering RNA. *Cancer*

■应用要点
胞质CD24强表达与CRC患者的预后密切相关, 这提示CD24作为预后评估指标参与临床决策的可能性, 此外CD24是潜在的CSCs表面标志物, 不仅在CRC辅助放化疗耐药评估及疗效预测上颇有应用价值, 而且也是非常具有前景的结直肠癌CSCs靶向治疗靶标。

■同行评价

寻找某一种肿瘤特异的分子标记物无论在早期诊断、还是在预后判断及治疗靶标等方面具有重要现实意义。这篇综述对该领域的广大临床和基础研究工作者有一定的帮助。

- 30 Wang W, Wang X, Peng L, Deng Q, Liang Y, Qing H, Jiang B. CD24-dependent MAPK pathway activation is required for colorectal cancer cell proliferation. *Cancer Sci* 2010; 101: 112-119 [PMID: 19860845 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01370.x]
- 31 Su N, Peng L, Xia B, Zhao Y, Xu A, Wang J, Wang X, Jiang B. Lyn is involved in CD24-induced ERK1/2 activation in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2012; 11: 43 [PMID: 22731636 DOI: 10.1186/1476-4598-11-43]
- 32 Muppala S, Mudduluru G, Leupold JH, Buergy D, Sleeman JP, Allgayer H. CD24 induces expression of the oncomir miR-21 via Src, and CD24 and Src are both post-transcriptionally downregulated by the tumor suppressor miR-34a. *PLoS One* 2013; 8: e59563 [PMID: 23533633 DOI: 10.1371/journal.pone.0059563]
- 33 Aigner S, Stthoeger ZM, Fogel M, Weber E, Zarn J, Ruppert M, Zeller Y, Vestweber D, Stahel R, Sammar M, Altevogt P. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells. *Blood* 1997; 89: 3385-3395 [PMID: 9129046]
- 34 Lim SC. CD24 and human carcinoma: tumor biological aspects. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 Suppl 2: S351-S354 [PMID: 16507407 DOI: 10.1016/S0753-3322(05)80076-9]
- 35 Friederichs J, Zeller Y, Hafezi-Moghadam A, Gröne HJ, Ley K, Altevogt P. The CD24/P-selectin binding pathway initiates lung arrest of human A125 adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2000; 60: 6714-6722 [PMID: 11118057]
- 36 Li W, Zhang W, Luo J, Cao A, Zhang Y, Huang D, Sheng W, Cai S, Li J. Alpha1,3 fucosyltransferase VII plays a role in colorectal carcinoma metastases by promoting the carbonylation of glycoprotein CD24. *Oncol Rep* 2010; 23: 1609-1617 [PMID: 20428816]
- 37 Weichert W, Denkert C, Burkhardt M, Gansukh T, Bellach J, Altevogt P, Dietel M, Kristiansen G. Cytoplasmic CD24 expression in colorectal cancer independently correlates with shortened patient survival. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6574-6581 [PMID: 16166435 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0606]
- 38 Choi D, Lee HW, Hur KY, Kim JJ, Park GS, Jang SH, Song YS, Jang KS, Paik SS. Cancer stem cell markers CD133 and CD24 correlate with invasiveness and differentiation in colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2258-2264 [PMID: 19437567 DOI: 10.3748/wjg.15.2258]
- 39 Ahmed MA, Al-Attar A, Kim J, Watson NF, Scholefield JH, Durrant LG, Ilyas M. CD24 shows early upregulation and nuclear expression but is not a prognostic marker in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2009; 62: 1117-1122 [PMID: 19946098 DOI: 10.1136/jcp.2009.069310]
- 40 Frank NY, Schatton T, Frank MH. The therapeutic promise of the cancer stem cell concept. *J Clin Invest* 2010; 120: 41-50 [PMID: 20051635 DOI: 10.1172/JCI41004]
- 41 Jaggupilli A, Elkord E. Significance of CD44 and CD24 as cancer stem cell markers: an enduring ambiguity. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 708036 [PMID: 22693526]
- 42 Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. Opinion: migrating cancer stem cells - an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 744-749 [PMID: 16148886 DOI: 10.1038/nrc1694]
- 43 Kemper K, Grandela C, Medema JP. Molecular identification and targeting of colorectal cancer stem cells. *Oncotarget* 2010; 1: 387-395 [PMID: 21311095]
- 44 Yeung TM, Gandhi SC, Wilding JL, Muschel R, Bodmer WF. Cancer stem cells from colorectal cancer-derived cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 3722-3727 [PMID: 20133591 DOI: 10.1073/pnas.0915135107]
- 45 Ke J, Wu X, Wu X, He X, Lian L, Zou Y, He X, Wang H, Luo Y, Wang L, Lan P. A subpopulation of CD24 cells in colon cancer cell lines possess stem cell characteristics. *Neoplasia* 2012; 59: 282-288 [PMID: 22329848 DOI: 10.4149/neo_2012_036]
- 46 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-1047 [PMID: 20304247 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4]
- 47 Muraro MG, Mele V, Däster S, Han J, Heberer M, Cesare Spagnoli G, Iezzi G. CD133+, CD166+CD44+, and CD24+CD44+ phenotypes fail to reliably identify cell populations with cancer stem cell functional features in established human colorectal cancer cell lines. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1: 592-603 [PMID: 23197865 DOI: 10.5966/sctm.2012-0003]
- 48 Hiroishi K, Inomata M, Kashima K, Yasuda K, Shiraishi N, Yokoyama S, Kitano S. Cancer stem cell-related factors are associated with the efficacy of pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Exp Ther Med* 2011; 2: 465-470 [PMID: 22977526]
- 49 Shapira S, Shapira A, Starr A, Kazanov D, Kraus S, Benhar I, Arber N. An immunoconjugate of anti-CD24 and Pseudomonas exotoxin selectively kills human colorectal tumors in mice. *Gastroenterology* 2011; 140: 935-946 [PMID: 21147107 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.004]

编辑 黄新珍 电编 鲁亚静

