

CD55 在结肠癌中表达调控的研究进展

刘佳伟¹ 张帆² 侯俊志¹ 张志¹

(1.华北理工大学附属唐山市工人医院肿瘤科 唐山 063000; 2.河北医科大学附属唐山市工人医院肿瘤科 唐山 063000)

摘要; 癌症是涉及全球范围的重大健康问题之一, 其发病数量持续增长且特征不一。越来越重的疾病负担加诸于中低收入水平的发展中国家, 这不仅是人口变化导致的结果, 更是风险因素转变造成的影响。根据国际癌症研究机构 (IARC) 发布的全球癌症 2020 年统计数据 (GLOBOCAN 2020) 显示, 结直肠癌 (CRC) 目前居全球发病谱第三位和死因谱第二位^[1], 并且全球癌症的发病和死亡负担仍在增长^[2-3]。因而重视恶性肿瘤的一级预防显得尤为重要, 结直肠癌发生发展的分子生物学机制的研究对于减少结直肠癌的发病率、降低其死亡率是有意义的。

关键词: CD55; 结肠癌; 基因表达

补体系统是人类非特异性免疫系统的组成部分, 在清除病原体方面发挥多种作用, 可以直接参与免疫防御, 也可以调控特异性抗体介导的免疫应答。补体激活受到补体调节蛋白 (CRP) 的严格调节^[4], 以避免不受控制的激活和自体免疫反应。补体调节蛋白以可溶性蛋白或膜结合 CRP(mCRPs) 的形式存在。人们最常研究的 mCRP 是 CD46、CD55 和 CD59。CD55, 也称为衰变加速因子 (DAF) 是一种已知的补体系统抑制剂, C3 转化酶(C3bBb)是调节补体级联反应的分子, 由免疫复合物自动激活^[5, 6]。C3 转化酶由 C3b(调理素)、C3a(过敏毒素)组成, C3b 参与 C5 转化酶的形成, C5 转化酶可将 C5 分解为 C5a 和 C5b, 并最终形成膜攻击复合物。CD55 就是以阻止 C3bBb 装配或加速预先形成的 C3bBb 解体的方式, 阻止膜攻击复合物的形成^[7]。此外, CD55 还通过不依赖补体的途径抑制 T 细胞。由于其在癌症、蛋白质丢失性肠病和疟疾等多种疾病中的作用, 引起了广泛关注。在过去的十几年中, 免疫疗法已经展现出了对许多疾病的治疗效果, 近来在恶性肿瘤的治疗中它们受到了更多关注。大多数恶性肿瘤的免疫疗法是针对 T 细胞的免疫调节, 比如目前临床应用最广泛的免疫检查点抑制剂, 涉及到的抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抗体 (CTLA-4, ipilimumab) 和抗程序性细胞死亡 1 抗体 (PD-L1, pembrolizumab) 以及嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 修饰患者的 T 细胞以靶向肿瘤细胞的细胞疗法^[8-9]。其他类型的免疫细胞因其在免疫疗法中的作用而相对被忽视, 包括补体系统, 因为它仅仅被认为是在免疫疗法中增强抗体依赖的细胞毒性的效应系统。然而, 值得注意的是, 补体系统是对病原体作出反应的第一道防线。此外, 由于癌细胞也是补体的潜在目标, 补体系统可以控制肿瘤生长。

根据 GLOBOCAN 2020 对全世界 185 个国家/地区 36 种癌症的发病和死亡的估计, 2020 年全球新发恶性肿瘤 1930 万例, 全球恶性肿瘤死亡病例约为 1000 万例。其中, 结直肠癌约有 193 万例新发病例, 占全部新发病例的 10.0%, 位列第三; 约有 93 万例死亡病例, 占全部恶性肿瘤死亡病例的 9.4%, 位列第二。它也是全球男性第三大常见的癌症类型, 女性中第二大常见的癌症类型。在中国发病谱上, 结直肠癌位居第二, 紧随肺癌之后, 死因谱上, 位居第五^[9]。其居高不下的发病率和高死亡率充分证明结直肠癌始终是人类健康的严重威胁。CRC 具有很强的环境关联性并受遗传风险因素的影响。正常结肠上皮转变为癌前病变并最终形成浸润性癌需要体细胞在大约 10 至 15 年时间的获得性或种系遗传基因突变的积累。所以充分证明了年龄增长是大多数癌症最重要的危险因素。目前, 针对于结直肠癌患者的相关治疗手段仍较为局限, 患者预后仍不容乐观。结直肠癌可能表现为散发性(70%)、家族聚集性(20%) 和遗传综合征(10%)。散发性 CRC 的平均确诊年龄大于 50 岁, 且主要与环境因素有关, 不同于少数具有明确遗传因素的患者, 他们在年轻 (小于 50 岁) 时具有更高的风险, 大约 5% 的 CRC 归因于家族性腺瘤性息肉病 (FAP)、Lynch 综合征 (又称遗传性非息肉病性结直肠癌, HNPCC) 这两种遗传综合征, 但多达 10% 至 15%

的 CRC 患者携带与 FAP 或 HNPCC 无关的高风险突变^[10-12]。CRC 的发病率在世界范围内有所不同, 发达国家的发病率高于发展中国家。社会经济地位低会增加与不良风险行为和获得医疗服务相关的 CRC 风险。由于我国人口基数十分巨大, 且城乡之间的经济发展水平仍然存在一些差距, 所以重视 CRC 的一级预防意义深远。

1969 年, Hoffmann 从人类红细胞中分离出 CD55 作为补体抑制剂^[13]。从那时起, CD55 被描述为一种糖基磷脂酰肌醇连接的膜蛋白, 并在血液、基质、上皮和内皮细胞中广泛存在。CD55 作为一种补体活性调节剂 (RCA), 负责调控细胞表面补体系统的激活。由于 CD55 存在于各种细胞中, 因此通过表明 CD55 与多种疾病相关, 包括癌症、疟疾和夜间阵发性睡眠性血红蛋白尿等, 对 CD55 功能的认识得到了扩展。补体调节蛋白 (如 CD55、CD59 和 H 因子) 的过度表达已被证明可以防止癌细胞中的补体依赖性细胞毒性。因此, 阻断补体调节蛋白以克服抗癌抗体治疗潜力的局限性是有前景的。

CD55 在癌症中的研究比其他补体调节蛋白要广泛得多, 一部分原因是它在多种癌症类型中表达经常上调。例如, 一些研究报告了 CD55 与肺癌^[7]、结直肠癌^[8, 9]、肝癌^[10]、食管癌^[11]、甲状腺癌^[12]、胶质母细胞瘤 (GBM)^[13]、胆囊癌^[14]、宫颈癌^[15]、胰腺癌^[16]、胃癌^[16]和口腔癌^[17]等恶性肿瘤之间的相关性。CD55 过表达时结直肠癌和乳腺癌的预后较差, 可能由于 CD55 表达增加会降低补体激活, 抑制补体介导的肿瘤细胞裂解, 并最终促进肿瘤进展。此外, CD55 可以通过抑制 NK 细胞来促进肿瘤的发生和生长。多项研究表明抑制 CD55 是一种非常有效的治疗策略, CD55 的抑制减弱了前列腺癌、宫颈癌、乳腺癌、胃癌细胞的生长。众所周知, CD55 是 CD97 的配体, 在单核细胞和粒细胞上表达, 它们的相互作用促进 T 和 B 细胞增殖^[18]。此外, CD55 还抑制自然杀伤细胞(NK 细胞)^[19]。这些均表明 CD55 能够调节先天性和适应性免疫。此外, CD55 是七跨膜受体 CD97 的配体^[20]。CD55 通过结合 CD97 促进癌症的迁移、侵袭和转移。

结束语:

为此, CD55 似乎是人类恶性肿瘤进一步研究的一个有趣目标, 也可能成为肿瘤学治疗策略的重要目标。进一步探究 CD55 在结肠癌中的基因表达调控机制为扩大可治疗的范围并增加对治疗有反应的患者数量提供新的可能, 应尽快和开发适合临床使用的新分子治疗策略。

参考文献:

- [1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-49.
- [2]曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读 [J] 中国医学前沿杂志(电子版) [J]. 2021, 13(03): 63-9.
- [3]刘宗超, 李哲轩, 张阳, et al. 2020 全球癌症统计报告解读

%J 肿瘤综合治疗电子杂志 [J]. 2021, 7(02): 1-14.

[4]SPENDLOVE I, RAMAGE J M, BRADLEY R, et al. Complement decay accelerating factor (DAF)/CD55 in cancer [J]. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII, 2006, 55(8): 987-95.

[5]MORGAN R A, YANG J C, KITANO M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 [J]. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 2010, 18(4): 843-51.

[6]BRODBECK W G, LIU D, SPERRY J, et al. Localization of classical and alternative pathway regulatory activity within the decay-accelerating factor [J]. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*, 1996, 156(7): 2528-33.

[7]SHANG Y, CHAI N, GU Y, et al. Systematic immunohistochemical analysis of the expression of CD46, CD55, and CD59 in colon cancer [J]. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2014, 138(7): 910-9.

[8]COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy* [J]. *Science (New York, NY)*, 2013, 342(6165): 1432-3.

[9]SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. *Cancer Statistics, 2021* [J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, 71(1): 7-33.

[10]CÉLIND J, OHLSSON C, BYGDELL M, et al. Childhood Body Mass Index Is Associated with Risk of Adult Colon Cancer in Men: An Association Modulated by Pubertal Change in Body Mass Index [J]. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2019, 28(5): 974-9.

[11]PEDERSEN J K, ROSHOLM J U, EWERTZ M, et al. Declining cancer incidence at the oldest ages: Hallmark of aging or lower diagnostic activity? [J]. *Journal of geriatric oncology*, 2019, 10(5): 792-8.

[12]JALILIAN H, ZIAEI M, WEIDERPASS E, et al. Cancer incidence and mortality among firefighters [J]. *International journal of cancer*, 2019, 145(10): 2639-46.

[13]HOFFMANN E M. Inhibition of complement by a substance isolated from human erythrocytes. II. Studies on the site and mechanism of action [J]. *Immunochemistry*, 1969, 6(3): 405-19.

[14]张艳艳. 膜结合补体调节因子遗传变异与肺癌易感性关系及其机制研究 [D]; 华北理工大学, 2017.

[15]付宁, 仵红娇, 谢俞宁, et al. CD55 启动子区多态性与直肠癌发病风险的研究 %J *实用医学杂志* [J]. 2019, 35(18): 2886-90.

[16]STEINERT M, WOBUS M, BOLTZE C, et al. Expression and regulation of CD97 in colorectal carcinoma cell lines and tumor tissues [J]. *The American journal of pathology*, 2002, 161(5): 1657-67.

[17]贾祯贤, 仵红娇, 谢俞宁, et al. CD55 启动子区 rs2564978 多态性影响肝癌遗传易感性 %J *现代预防医学* [J]. 2020, 47(09): 1651-5.

[18]仵红娇, 高慧, 谢俞宁, et al. 补体因子 CD55 启动子区多态影响食管癌发病的相关性 %J *中华预防医学杂志* [J]. 2018, 52(08): 822-6.

[19]MUSTAFA T, KLONISCH T, HOMBACH-KLONISCH S, et al. Expression of CD97 and CD55 in human medullary thyroid carcinomas [J]. *International journal of oncology*, 2004, 24(2): 285-94.

[20]WU J, LEI L, WANG S, et al. Immunohistochemical expression and prognostic value of CD97 and its ligand CD55 in primary gallbladder carcinoma [J]. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2012, 2012: 587672.

第一作者简介: 姓名: 刘佳伟, 性别: 女, 民族: 汉族, 出生年月: 1997年3月, 籍贯: 河北唐山, 学历: 研究生, 专业: 肿瘤学。

通讯作者简介: 姓名: 张志, 性别: 男, 研究方向: 肿瘤学。