

CD177 在疾病中的研究进展

王世博¹ 周昱汝¹ 刘雨璇¹ 齐广莹^{2*}

1. 桂林医学院 广西桂林 541000

2. 广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室 广西桂林 541000

摘要: CD177 属于白细胞抗原 (Leukocyte Antigen 6, Ly-6) 超基因家族, 是一种在多种组织中表达的跨膜蛋白, 具有多种生物学功能。近年来研究发现 CD177 在多种肿瘤如结直肠癌、乳腺癌、胃癌和宫颈癌等癌症疾病发生发展的过程中表达并起着关键性的作用, 可能是一个潜在的治疗靶点。CD177 同时作为一种免疫相关分子, 参与免疫细胞的活化、募集和功能等多个方面, 在肿瘤免疫中可以通过调控 CD177 的表达水平或活性, 影响免疫细胞的活化和功能, 从而达到抑制肿瘤生长和扩散的目的。近年来研究还发现 CD177 与急性胰腺炎、胃炎等一些疾病有关。本文就 CD177 在临床疾病中作用的目前最新研究进展进行综述。

关键词: CD177; 疾病; 综述

引言

Ly-6 一种是具有 GPI 锚的膜结合蛋白^[1], Ly-6 分子通过一个独特的 8-10 个富含半胱氨酸的结构域具有显著的氨基酸同源性, 该结构域主要与 O- 连接聚糖相关^[2]。这些分子由位于 Chr. 8q23 的多个紧密连接的基因编码, 并具有保守的基因组组织^[3]。Ly-6 分子在造血过程中和特定肿瘤上具有有趣的表达模式, 表明 Ly-6 分子与免疫系统的发育和致癌作用有关^[4]。因此, Ly-6 分子是诊断和治疗靶点的有用抗原。CD177 是 Ly-6 家族中的一种基因, 与多种疾病的发生发展有关下面就 CD177 在疾病中的作用展开综述。

1 CD177 的结构与功能

CD177 属于白细胞抗原 6 (Leukocyte Antigen 6, Ly-6) 超基因家族, 位于染色体 19q13.2 上^[5]。CD177 主要是在中性粒细胞的表面糖蛋白, 其位于细胞的质膜或次级颗粒中, 并与质膜通过 (GPI) 锚相连。CD177 的预测结构与 NB1 gp 一致, 具有 3 个 N- 糖基化位点和一个带有 GPI 附件 (ω) 的疏水性 C 末端^[6]。该蛋白质的预测分子量为 44.2 kDa。CD177 可能参与中性粒细胞的聚集和功能。研究表明, CD177 基因敲除可以降低中性粒细胞在建立和维护金黄色葡萄球菌皮肤感染后血液和皮肤中的聚集能力^[7], 其次, CD177 可能与其他免疫系统分子相互作用, 影响免疫反应。例如, CD177 可能与其他免疫球蛋白超家族分子相互作用, 参与信号转导或细胞间通讯。总之, CD177 作为一种免疫相

关分子, 其研究进展将有助于更好地了解免疫系统的功能和机制, 并为疾病的诊断和治疗提供新的思路 and 策略。

2 CD177 在肿瘤中的作用

CD177 低表达与肿瘤的发生、发展及不良预后相关, 其在肿瘤中的作用多样且复杂。CD177 可能与其他免疫球蛋白超家族分子相互作用, 参与肿瘤细胞与内皮细胞的黏附以及肿瘤细胞的转移过程。在结直肠癌、乳腺、胃癌等癌症中 CD177 的表达水平下降。

2.1 CD177 与结直肠癌的关系

在全球每年都有超过 100 万例新病例被诊断出患有结直肠癌 (Colorectal CRC)^[8]。结直肠癌是发病率和死亡率中第三大最常见的恶性肿瘤, 被认为是癌症相关死亡的主要原因^[9]。据报道, CRC 的病因和病理学与基因突变、家族遗传、环境触发因素、特定肠道共生菌群和病原体以及慢性肠黏膜炎症有关^[10]。癌基因或肿瘤抑制基因突变的积累会导致多个信号转导通路 (例如 β -catenin、Wnt 和 mTOR) 的异常激活^[11], 这些信号转导能够介导单个癌前细胞向异常隐窝病灶、腺瘤和结直肠癌的转变。结直肠癌的另一种亚型是结肠炎相关癌症 (CAC), 它与炎症性肠病患者无法控制的炎症有关。以产生促炎细胞因子和趋化因子为特征的慢性炎症可诱导基因突变 (例如腺瘤性息肉病大肠杆菌、p53 和 K-ras)^[12], 促进肿瘤生长并抑制免疫介导的肿瘤消除。中性粒细胞是肿瘤浸润的炎症细胞的关键部分, 并且具有

可塑性功能,这与环境有关。据报道,中性粒细胞在阻断 TGF- β (N1 表型)^[13]后发挥抗肿瘤活性,包括直接诱导肿瘤细胞的裂解和凋亡,增加对癌细胞具有细胞毒性作用的活性氧、活性氮或蛋白酶的产生,免疫激活细胞因子和趋化因子水平升高^[14],以及抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,相反,在存在 TGF- β 且不存在干扰素- β 的情况下,中性粒细胞被证明是一种促肿瘤表型^[15](N2 表型),它通过降解细胞外基质和释放多种因子(例如血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9)来促进肿瘤生长并增强肿瘤转移。发现 CD177 中性粒细胞产生高水平的 ROS(数据未显示),可以直接消除癌细胞^[16]。因此,可以预见 CD177 中性粒细胞可能通过其对 CRC 靶向微生物群的细胞毒性功能发挥抗炎作用。此外,CD177 中性粒细胞还可能对其他免疫细胞(包括巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞)发挥免疫调节作用^[17]。Liu^[7]等研究发现 CD177 可能通过 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号通路抑制结直肠癌的发展。因此,CD177 或 CD177 中性粒细胞可作为 CAC 和 CRC 治疗和预后的新治疗靶点。

2.2 CD177 与乳腺癌的关系

乳腺癌(Breast cancer,CA)是女性中最常见的癌症。在乳腺癌疾病中转移性疾病占乳腺癌相关死亡的90%以上。^[18]近几年来,越来越多实验数据证实,基因突变驱动的 Wnt 信号转导激活是乳腺癌转移的关键因素。 β -连环蛋白是典型 Wnt 信号转导的核心成分^[19,20],与 E-钙粘蛋白的细胞质尾部结合以进行细胞间粘附。在细胞质中, β -连环蛋白被“破坏复合物”劫持,该复合物包括腺瘤性大肠息肉病(APC)、轴蛋白、糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)、酪蛋白激酶 1 α (CK1 α)、蛋白磷酸酶 2A(PP2A)^[21]和 X 染色体上的肾母细胞瘤基因(WTX)^[22],从而被 Skp1、Cullin1 和 F-box 蛋白 β -TrCP(SCF β -TrCP)泛素连接酶并降解。 β -连环蛋白首先被 CK1 α 在 Ser45 位点磷酸化,然后在 Thr41、Ser37 和 Ser33 残基处被 GSK-3 β 磷酸化^[23]。Ser33 和 Ser37 的磷酸化为 β -TrCP 创造了识别位点,用于随后的降解。Tankyrase 1/2(TNKS1/2)破坏 Axin 的稳定性^[24],使其成为 Wnt 信号调控的有吸引力的靶标。Xie^[25]等人的研究发现 CD177 的缺失可以促进乳腺上皮细胞的增生,这是乳腺癌发生的先决条件。同时还发现 CD177 可以与 β -连环蛋白沿质膜间接形成复合物,抑制 Wnt 诱导的 β -连环蛋白转录活性从而抑制乳腺癌的发展。因此,CD177 可能可作为治疗

乳腺癌患者的分子靶标。

2.3 CD177 与宫颈癌的关系

在世界范围内,宫颈癌(Cervical cancer,CC)是女性第二大常见恶性肿瘤,也是发病和死亡的主要原因^[26]。直到最近,随着筛查计划的出现和实施,在降低宫颈癌死亡率方面取得了最大的进步^[27]。近年来,研究人员对免疫检查点抑制剂进行了研究,希望能够确定对治疗的改善反应并延长生存期^[28]。目前发现的宫颈癌免疫检查点有 PD-1、CTLA4、CD27、等^[29]。这些检查点为宫颈癌的诊断和治疗提供了重要的作用。但是宫颈癌患者在发生肿瘤转移和复发时预后差,PD-1/PD-L1 免疫治疗为晚期 PD1/PD-L1 阳性患者提供了另一种选择。PD-1/PD-L1^[30]检查点抑制剂对宫颈癌患者的反应率为 10-25%,这意味着必须确定更多的治疗靶点和预后生物标志物来增加治疗反应。Liao 等^[31]发现 CD177 与 CTLA4、CD27、BLTA、CD200R1、CD80、TNFRSF25、TIGIT、ICOS 和 TNFSF9 检查点标记物呈正相关。这些关系涉及 CD177 在宫颈癌肿瘤免疫调节中的作用。这也就表明 CD177 参与了宫颈癌免疫功能的调控。同时还发现 CD177 低表达的患者对拉帕替尼、贝利替他等药物更加敏感。这些研究表明 CD177 可能成为一个很有前途的预后靶点。其药物敏感性对宫颈癌患者的临床选择具有特殊的指导意义。

2.4 CD177 与胃癌的关系

胃癌(Gastric cancer,STAD)在全球中是第四大常见的癌症,同时也是癌症相关死亡的第二大原因。幽门螺杆菌(Hp)现在被认为是慢性胃炎和胃癌发展的主要危险因素^[32]。此外,环境和宿主因素也被证明会影响胃癌的发生,根据一些流行病学和实验研究的证据,盐(氯化钠、NaCl)和咸味食物尤为重要^[33]。因此,幽门螺杆菌感染和过量盐摄入似乎对胃肿瘤的发展和进展非常重要^[34]。Toyoda^[35]等研究发现在 Hp 感染所致胃癌患者中,CD177 表达水平与术后预后良好和存活率呈正相关,并且 CD177 的上调与 Muc13 基因有关,Muc13 与其他化生生物标志物的联合表达被证明是几种类型胃癌的预后指标,但是 CD177 与 Muc13 基因之间的作用机制尚不清楚。上述研究提示 CD177 可能成为治疗胃癌提供新的途径。

3 CD177 与其他疾病

急性胰腺炎是一种常见的腹部炎症性疾病,缺乏特异性临床治疗^[36]。近年来,急性胰腺炎患者承担了高昂的医

疗费用, 该病的死亡率高, 严重程度高^[37]。因此, 通过基础和临床研究获得新的治疗靶点需要额外的研究^[38], 这对于延缓疾病的进展和减轻急性胰腺炎的严重程度可能至关重要。Zhang 等^[39]研究发现 CD177+ 中性粒细胞的表达与 AP 的严重程度成正比, rhCD177 的应用可以抑制 NET 的形成, 从而在体内和体外赋予对急性胰腺炎的保护作用。此外, rhCD177 改善了急性胰腺炎诱导的 ALI 症状。因此, 我们的研究表明, 靶向抑制 NETs 可能是临床治疗的靶点。胃炎也是我们生活中常见的一种疾病, Yang 等^[40]研究发现 CD177 表达评分与胃炎炎症分级直接相关, CD177 表达随炎症分级升高而升高。综上所述, CD177 对疾病的诊断和治疗至关重要。

4 小结与展望

由于 CD177 在多种疾病中的重要作用, 它被视为潜在的治疗靶点。目前, 已有一些研究针对 CD177 进行了药物设计和筛选, 以期开发出具有治疗作用的新型药物。虽然 CD177 的研究取得了一定的进展, 但仍面临一些挑战。首先, CD177 的生物学功能尚未完全明确, 需要进一步研究其作用机制。其次, CD177 与疾病的关系还需要在大样本和多中心研究中证实。最后, 随着新技术的发展和运用, 可以探索新的研究方法和手段, 以提高 CD177 研究的效率和准确性。总之, CD177 作为一种具有重要生物学功能的蛋白质, 其研究进展将为疾病的诊断和治疗提供新的思路和策略。

参考文献:

[1] MCKENZIE I F, GARDINER J, CHERRY M, et al. Lymphocyte antigens: Ly-4, Ly-6, and Ly-7 [J]. *Transplant Proc*, 1977, 9(1): 667-9.

[2] DAVIES A, SIMMONS D L, HALE G, et al. CD59, an LY-6-like protein expressed in human lymphoid cells, regulates the action of the complement membrane attack complex on homologous cells [J]. *J Exp Med*, 1989, 170(3): 637-54.

[3] LECLAIR K P, RABIN M, NESBITT M N, et al. Murine Ly-6 multigene family is located on chromosome 15 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(6): 1638-42.

[4] HAVRAN W L, LANCKI D W, MOLDWIN R L, et al. Characterization of an anti-Ly-6 monoclonal antibody which defines and activates cytolytic T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 1988, 140(4): 1034-42.

[5] KISSEL K, SANTOSO S, HOFMANN C, et al. Molecular basis of the neutrophil glycoprotein NB1 (CD177) involved in the pathogenesis of immune neutropenias and transfusion reactions [J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(5): 1301-9.

[6] TEMERINAC S, KLIPPEL S, STRUNCK E, et al. Cloning of PRV-1, a novel member of the uPAR receptor superfamily, which is overexpressed in polycythemia rubra vera [J]. *Blood*, 2000, 95(8): 2569-76.

[7] 刘瑶. CD177 过表达对结肠癌的作用及其机制研究 [D], 2022.

[8] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 262-74.

[9] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer [J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1134-50.

[10] TERZI J, GRIVENNIKOV S, KARIN E, et al. Inflammation and colon cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2101-14.e5.

[11] WANG C, HU R, DUAN L, et al. The canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway facilitates pseudorabies virus proliferation and enhances virus-induced autophagy [J]. *Vet Microbiol*, 2022, 272: 109502.

[12] KRAUS S, ARBER N. Inflammation and colorectal cancer [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(4): 405-10.

[13] ZHOU G, PENG K, SONG Y, et al. CD177+ neutrophils suppress epithelial cell tumorigenesis in colitis-associated cancer and predict good prognosis in colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(2): 272-82.

[14] COFFELT S B, WELLENSTEIN M D, DE VISSER K E. Neutrophils in cancer: neutral no more [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(7): 431-46.

[15] ERUSLANOV E B, BHOJNAGARWALA P S, QUATROMONI J G, et al. Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5466-80.

[16] FINISGUERRA V, DI CONZA G, DI MATTEO M, et al.

- MET is required for the recruitment of anti-tumoural neutrophils [J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 349–53.
- [17] SHANGKUAN W C, LIN H C, CHANG Y T, et al. Risk analysis of colorectal cancer incidence by gene expression analysis [J]. *PeerJ*, 2017, 5: e3003.
- [18] KOS K, ASLAM M A, VAN DE VEN R, et al. Tumor-educated T(regs) drive organ-specific metastasis in breast cancer by impairing NK cells in the lymph node niche [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(9): 110447.
- [19] XU X, ZHANG M, XU F, et al. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 165.
- [20] CHENG J, LI M, BAI R. The Wnt signaling cascade in the pathogenesis of osteoarthritis and related promising treatment strategies [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 954454.
- [21] HART M J, DE LOS SANTOS R, ALBERT I N, et al. Downregulation of beta-catenin by human Axin and its association with the APC tumor suppressor, beta-catenin and GSK3 beta [J]. *Curr Biol*, 1998, 8(10): 573–81.
- [22] PEIFER M, PAI L M, CASEY M. Phosphorylation of the *Drosophila* adherens junction protein Armadillo: roles for wingless signal and zeste-white 3 kinase [J]. *Dev Biol*, 1994, 166(2): 543–56.
- [23] LIU C, LI Y, SEMENOV M, et al. Control of beta-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism [J]. *Cell*, 2002, 108(6): 837–47.
- [24] AMIT S, HATZUBAI A, BIRMAN Y, et al. Axin-mediated CKI phosphorylation of beta-catenin at Ser 45: a molecular switch for the Wnt pathway [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(9): 1066–76.
- [25] KLUZ P N, KOLB R, XIE Q, et al. Cancer cell-intrinsic function of CD177 in attenuating β -catenin signaling [J]. *Oncogene*, 2020, 39(14): 2877–89.
- [26] MOORE D H. Cervical cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(5): 1152–61.
- [27] SALEH M, VIRARKAR M, JAVADI S, et al. Cervical Cancer: 2018 Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System and the Role of Imaging [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 214(5): 1182–95.
- [28] HAN X, CHANG W W, XIA X. Immune checkpoint inhibitors in advanced and recurrent/metastatic cervical cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 996495.
- [29] O'MALLEY D M, NEFFA M, MONK B J, et al. Dual PD-1 and CTLA-4 Checkpoint Blockade Using Balstilimab and Zalifrelimab Combination as Second-Line Treatment for Advanced Cervical Cancer: An Open-Label Phase II Study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7): 762–71.
- [30] LI W, WU F, ZHAO S, et al. Correlation between PD-1/PD-L1 expression and polarization in tumor-associated macrophages: A key player in tumor immunotherapy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 67: 49–57.
- [31] LIAO W, LI W, LI Y, et al. Diagnostic, prognostic, and immunological roles of CD177 in cervical cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(1): 173–89.
- [32] KONO S, HIROHATA T. Nutrition and stomach cancer [J]. *Cancer Causes Control*, 1996, 7(1): 41–55.
- [33] JOOSSENS J V, HILL M J, ELLIOTT P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group [J]. *Int J Epidemiol*, 1996, 25(3): 494–504.
- [34] NOZAKI K, SHIMIZU N, INADA K, et al. Synergistic promoting effects of *Helicobacter pylori* infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93(10): 1083–9.
- [35] TOYODA T, TSUKAMOTO T, YAMAMOTO M, et al. Gene expression analysis of a *Helicobacter pylori*-infected and high-salt diet-treated mouse gastric tumor model: identification of CD177 as a novel prognostic factor in patients with gastric cancer [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 122.
- [36] DENG Y Y, SHAMOON M, HE Y, et al. Cathelicidin-related antimicrobial peptide modulates the severity of acute pancreatitis in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 3881–5.
- [37] SCHEPERS N J, BAKKER O J, BESSELINK M G, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis [J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1044–

51.

[38] PETROV M S, YADAV D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 175–84.

[39] ZHANG J, YANG X, XU X, et al. CD177 Inhibits Neutrophil Extracellular Trap Formation and Protects against Acute Pancreatitis in Mice [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(7).

[40] YANG X T, WANG Z J. CD177 Expression and Inflammation Grade in Helicobacter pylori-Infected Wild-Type and CD177(-/-) C57BL/6 Mice [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2019, 2019: 9506863.

作者简介:

王世博（1999—），男，汉族，黑龙江绥化，研究生，桂林医学院，学生，消化道肿瘤。