

# ESM1: 一个癌症治疗的新靶点

梁雪, 刘煜\*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

Email: [liuyu@cpu.edu.cn](mailto:liuyu@cpu.edu.cn)

收稿日期: 2021年4月20日; 录用日期: 2021年5月15日; 发布日期: 2021年5月25日

## 摘要

*ESM1*, 又称Endocan, 是一种50 kDa的富含半胱氨酸的分泌型蛋白聚糖, 包含一个20 kDa的蛋白质核心和一条与其共价结合的硫酸皮肤素糖链。正常组织中, *ESM1*在血管内皮细胞、肾远端小管上皮细胞、支气管和肺粘膜下腺表达。近年来研究发现, *ESM1*在肺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌、脑胶质母细胞瘤等多种恶性肿瘤中高表达, 且与肿瘤血管生成、转移和预后不良相关。有研究者认为, *ESM1*可能成为癌症治疗的新靶点。本文旨在对*ESM1*的结构、功能, 及其在多种炎症疾病和癌症中的研究进展进行综述。

## 关键词

*ESM1*, 血管生成, 癌症

# ESM1: A New Target for Cancer Therapy

Xue Liang, Yu Liu\*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Email: [liuyu@cpu.edu.cn](mailto:liuyu@cpu.edu.cn)

Received: Apr. 20<sup>th</sup>, 2021; accepted: May 15<sup>th</sup>, 2021; published: May 25<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

*ESM-1*, also called Endocan, is a 50 kDa cysteine-rich secreted proteoglycan, containing a 20 kDa core protein and a single dermatan sulfate chain. In normal tissues, *ESM1* is secreted by vascular endothelial cells, epithelial cells lining renal distal tubules, bronchi, and lung submucosal glands. Recent research has shown that *ESM1* expression is overexpressed in lung cancer, kidney cancer, liver cancer, breast cancer, brain glioblastoma and other tumors. Tumor angiogenesis, metastasis and prognosis were shown to be associated with Endocan expression. Investigators believe that

\*通讯作者。

***ESM1* may be a new target for cancer therapy. This article aims to review the structure and function of *ESM1*, as well as the research progress in a variety of inflammatory diseases and cancers.**

## Keywords

***ESM1*, Angiogenesis, Cancers**

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. *ESM1* 起源

内皮细胞特异性分子 1 (endothelial cell specific molecular-1, *ESM1*) 又称 Endocan, 最早由 Lassalle 团队从人脐静脉内皮细胞 HUVEC 细胞 cDNA 文库中克隆得到其基因, 并在猴、小鼠、大鼠、兔子和牛中鉴定出相似的条带, 证明在人类和灵长类之间存在一个高度保守的 *ESM1* 基因, 且在其他哺乳动物物种中也存在一个相关基因[1]。由于该分子在血管内皮细胞中的高度限制性分布, 其最初被命名为内皮细胞特异性分子 *ESM1*, 进一步研究发现 *ESM1* 是一种硫酸皮肤素蛋白聚糖(dermatan sulfate proteoglycan, DSPG), 并将其编码蛋白命名为 Endocan [2]。*ESM1* 主要表达于血管内皮细胞, 在支气管上皮和肾上皮等上皮细胞中也检测到有表达[3]。有研究表明 *ESM1* 在一些肾脏疾病[4]、血管炎症[5]、肺炎[6]和多种癌症肿瘤[7] [8] [9]中高表达, 其在炎症, 血管生成与肿瘤进展中发挥着重要作用。

## 2. *ESM1* 分子结构

*ESM1* 编码基因位于人类 5 号染色体上(5q11.2), 其完整 cDNA 序列长度为 2006 bp, 包含一个 552 个核苷酸构成的开放阅读框[1]。该基因含有 3 个外显子和 2 个内含子, 3 个外显子的长度分别是 362 bp、150 bp 和 1560 bp, 启动子从 5'侧翼区 3888 bp 开始。*ESM1* 蛋白氨基末端包含 110 个氨基酸且富含半胱氨酸, 由第 1 个外显子和第 2 个外显子的一部分编码; 同时第 2 个外显子还编码一个特定的区域, 该区域富含苯丙氨酸, 据研究与 *ESM1* 蛋白功能相关; 羧基末端由第 3 个外显子编码, 含 50 个氨基酸, 具有该部分早期终止密码子和 137 位丝氨酸 O-糖基化位点[10]。研究表明 *ESM1* 基因启动子具有典型的 TATA 框, 包括 3 个 Ets 基序, 1 个 cAMP 反应元件样元件和 1 个回文序列(GCATGC) [11]。另一项研究中指出 *ESM1* 启动子区有 3 个 GATA 基序, 3 个 AP4 (activating protein-4)基序和 2 个 AP1 (activating protein-1)基序, 且该基因可以被转录成两种可变剪接体: 一种包含完整的蛋白质核心和 DSPG 单链; 另一种则是缺失了外显子 2, 虽然与前一种拥有相同的氨基端和羧基端, 但缺少了外显子 2 编码的 50 个氨基酸, 且丧失了 *ESM1* 蛋白促肿瘤生长的能力[12]。目前, 尚未有研究对这两种蛋白形式在疾病中的相对表达进行分析。

*ESM1* 是蛋白聚糖(proteoglycans, PGs)家族的一员, 包含一个蛋白质核心和与其共价相连的糖链部分。*ESM1* 的蛋白质核心由 165 个氨基酸组成, 一条单一的硫酸皮肤素(DS)糖链, 通过翻译后修饰过程连接到蛋白质核心的第 137 位丝氨酸上[13]。与其他 PGs 家族成员不同的是, *ESM1* 是一种分泌型蛋白分子, 不属于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 不为细胞提供结构支持, 也与其他细胞外 PGs 缺乏显著的同源性[14]。与其他具有多条糖链的 PGs 大分子相比, *ESM1* 分子量只有 20 kDa 且只含有一条 DS 糖链, 该 DS 糖链由 32 个二糖单元组成, 与其他天然存在的 DSPG 相比, *ESM1* 中非硫酸化和二硫酸化单

元的比例更高[15]。

### 3. *ESMI* 在炎症疾病中发挥作用

研究表明 *ESMI* 在炎症疾病中发挥重要作用。*ESMI* 可以与白细胞上的淋巴细胞功能相关抗原-1 (lymphocyte function-associated antigen-1, LFA1) 结合, 从而阻断 LFA1 与血管内皮细胞上表达的细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM1) 之间的相互作用[16]。LFA1 和 ICAM1 是一组粘附分子伴侣, 在白细胞自发粘附于内皮细胞以及白细胞沿着血管壁的迁移行为中起重要作用[17]。当发生急性损伤时, 血管内皮细胞分泌出的 *ESMI* 与 LFA1 结合, 干扰 LFA1/ICAM1 之间粘附, 从而抑制白细胞向炎症部位募集、迁移、激活, 显示出抗炎特性[16]。但是众多临床数据显示 *ESMI* 在包括肺炎[18], 脓毒症[19], 心血管疾病[5]和肾脏疾病[4]等病理情况中参与促炎反应。使用 *ESMI* 基因敲除(*Esm1<sup>KO</sup>*)小鼠进行实验, 发现 *ESMI* 不仅不会在体内影响白细胞的迁移和粘附, 反而是介导白细胞外渗的必需因素[20]。

#### 3.1. 肺炎

通过持续监测呼吸机插管通气患者体内 *ESMI* 含量, 探究 *ESMI* 水平与呼吸机相关性肺炎(VAP)之间是否存在关联。随着插管时间推移, *ESMI* 水平逐渐升高, 确认患者血浆中高水平 *ESMI* 与 VAP 发生发展有关[18], 且更适合作为诊断获得性肺炎的筛查工具[21]。针对慢性阻塞性肺病(COPD)患者的临床试验表明, 病情加重期间血清 *ESMI* 水平升高, 且这种升高与呼吸功能下降有关[22][23], *ESMI* 可作为 COPD 患者病情加重的新型生物标志物[24]。最近有研究表明在肺动脉高压(PAH)的炎症部位 miR-181a/b-5p 直接靶向 *ESMI* 抑制其表达, 可减轻 TNF $\alpha$  刺激产生的炎症反应, 这一新发现为治疗 PAH 提供了新思路[6]。

#### 3.2. 心血管疾病

内皮功能障碍是众多心血管疾病(CVD)进展中的主要病变[25], 因为内皮功能障碍会破坏内皮屏障通透性和血管内皮保护作用, 促进炎症发生。已知 *ESMI* 在调节细胞粘附中起重要作用, 可能参与了内皮功能障碍, 有研究表明 *ESMI* 可以上调 HUVEC 细胞上 ICAM1、VCAM1 等细胞粘附分子的表达, 介导白细胞牢固粘附在内皮细胞上, 发挥促炎作用[26], 同时 *ESMI* 还可以通过 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路引发促炎反应[27]。因此, *ESMI* 可以作为一种与心血管疾病相关的潜在内皮功能障碍炎症标记物。还有研究表明 *ESMI* 在激活的内皮细胞和动脉粥样硬化(AS)斑块中高表达[28], 急性冠状动脉综合征(ACS)患者体内血清 *ESMI* 水平明显高于健康对照组[29], 高血压患者血清中 *ESMI* 水平与冠状动脉疾病(CAD)的严重程度相关[30]。

#### 3.3. 脓毒症

白细胞外渗失调是导致脓毒症等急性炎症疾病的主要原因, 临床数据表明 *ESMI* 在新生儿脓毒症病例[31]和脓毒症重症患者[32]体内的表达水平显著升高, 并可能引起严重的促炎反应。此前, 研究人员在脓症患者血清中检测到一种 *ESMI* 分解代谢产物, 由中性粒细胞表达的组织蛋白酶 G 切割 *ESMI* 而生成的一个 14 kDa 的肽片段, 并命名为 p14, p14 在结构上失去了 *ESMI* 的羧基末端片段以及羧基末端连接的糖链[33]。最新研究表明, p14 和 *ESMI* 结合在 LFA1 一个共同的位点上, 这个结合位点位于 ICAM1/LFA1 的结合位点附近, *ESMI* 是通过聚糖链的空间位阻阻碍了 ICAM1/LFA1 的相互作用, 而 p14 由于丧失聚糖链, 没有空间位阻的阻碍, 导致 ICAM1/LFA1 的相互作用得以恢复[19]。p14 与 *ESMI* 相互竞争, p14 会逆转 *ESMI* 的抗迁移作用, 这些结果解释了为何 *ESMI* 的高表达与促炎作用相关——p14 拮抗 *ESMI* 与 LFA1 结合, 帮助白细胞募集与迁移作用, 同时 *ESMI* 作为促炎因子进一步增加细胞粘附分子的表达, 从而引发严重的急性炎症反应。

## 4. *ESMI* 在癌症中的作用

*ESMI* 参与癌症进展、迁移、侵袭和血管生成等病理过程, 是多种癌症的潜在生物标志物[34]。在小鼠皮下接种正常的 HEK293 细胞不会成瘤, 但是接种过表达 *ESMI* 的 HEK293 细胞可以形成肿瘤, 且在血清中检测到了循环 *ESMI* 水平随时间变化上调[10]。即 *ESMI* 可以诱导肿瘤生长, 并且这种作用由蛋白质核心连接的聚糖链介导[10]。

血管生成是癌症进展的关键步骤, 内皮细胞分泌的 VEGFA 刺激 *ESMI* 表达上调[35], 同时 *ESMI* 可取代 VEGFA 与纤连蛋白结合, 增加 VEGFA 生物利用度[20], 增强其促有丝分裂作用和迁移活性, 形成正反馈回路。还有研究表明 *ESMI* 在新生血管“尖端细胞(tip cells)”中高表达, 介导血管生长, 引导肿瘤部位血管网络的形成[36]。

### 4.1. 膀胱癌

*ESMI* 在浸润性膀胱癌肿瘤组织的血管中高表达[37], 对膀胱癌患者的血清和尿液进行检测, *ESMI* 水平也高于健康人样本[9]。研究称膀胱癌肿瘤部位血管内皮细胞分泌 VEGFA 增多, VEGFA 可诱导表达 *ESMI*, *ESMI* 又促进 VEGFA 与 VEGFR2 之间的结合, 增强 VEGFA 介导的内皮细胞增殖和血管生成, *ESMI* 通过这种方式参与肿瘤进展和扩散[37]。最近有学者发现一些 microRNA 参与调节膀胱癌中 *ESMI* 的表达, miR-9-3p [38]和 miR-211-3p [39]可以下调肿瘤部位 *ESMI* 水平, 抑制膀胱癌细胞集落形成、迁移、侵袭, 促进肿瘤细胞凋亡, 从而阻止癌症的进展和转移, 这为膀胱癌的治疗提供了潜在靶点。

### 4.2. 乳腺癌

鉴定 *ESMI* 以及另外 70 个基因, 为乳腺癌早期转移(<5 年)发展的标志, 且 *ESMI* 与肿瘤的不良预后相关[40]。在不同转移表型的人三阴性乳腺癌细胞系中均检测到 *ESMI* 的高表达[41], 特别是在 MDA-MB-231BR (脑转移表型)细胞系的相关研究中, 检测到细胞培养上清及携带异种植物的小鼠血浆中 *ESMI* 高表达, 肿瘤细胞表现出更强的侵袭性和转移能力[8]。作者认为这种高表达归因于 *ESMI* 启动子处的 DNA 去甲基化, 促进基因转录和随后的蛋白产生, 但尚不清楚是什么触发了这种表观遗传学的改变[8]。在放疗耐药 MDA-MB-231 细胞中 *ESMI* 水平最为上调, 其显示出强致瘤性和侵袭性。*ESMI* 通过刺激 ICAM1、VCAM1、MMP9、VEGFA 表达上调并激活 ERK1/2、PKC、PDK1 信号通路, 在肿瘤发生中起重要作用[42]。

### 4.3. 肺癌

有研究指出 *ESMI* 在非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤血管中高表达, 特别是在肿瘤侵袭前沿部位表达强烈, 并鉴定出 VEGF 和 *ESMI* 之间存在关联, VEGF 刺激内皮细胞中 *ESMI* 的 mRNA 水平升高[43]。此外, NSCLC 患者的临床数据显示, 血清中的 *ESMI* 水平升高, 与不良预后和肿瘤转移相关[44]。已知 EGFR 突变是 NSCLC 的关键驱动突变[45], *ESMI* 可与 EGFR 结合, 促进 EGF 与 EGFR 相互作用, 从而增强 EGFR 的磷酸化和下游信号通路传导。同时 EGFR 信号轴级联 JAK/STAT3 和 ERK/ELK 又上调 *ESMI* 的表达, 从而形成正调控闭环, 促进肿瘤生长和转移, 且与患者较差的生存期相关[46]。

### 4.4. 胃癌

与正常胃部组织相比, 胃癌肿瘤部位 *ESMI* 的蛋白水平和 mRNA 水平显著提高( $p < 0.01$ ), 胃癌晚期患者(III 和 IV 期)血清中 *ESMI* 水平也显著高于胃癌早期患者(I 和 II 期) ( $p < 0.05$ ), 且血清 *ESMI* 水平高低与患者 5 年生存率之间存在明显相关性( $p < 0.001$ ), *ESMI* 或可作为预测胃癌患者生存的肿瘤生物标志

物[47]。最近有研究者评估了在接受辅助 S-1 化疗的 II/III 期胃癌患者中, *ESMI* 基因表达与预后之间的关系, 发现胃癌组织高表达 *ESMI* 的患者复发风险更高, 说明 *ESMI* 是胃癌的一个重要预后指标[7]。

#### 4.5. 结直肠癌

在结直肠癌细胞中使用 siRNA 抑制 *ESMI* 表达可减轻肿瘤细胞的侵袭性, *ESMI*-siRNA 通过调节 MMP 蛋白和 EMT 相关基因来抑制肿瘤转移过程[48]。临床分析表明结直肠癌患者肿瘤部位 *ESMI* 的表达水平与癌症分化之间存在相关性[49]。通过建立分析算法, 研究者对结直肠癌患者的血液、尿液、唾液分别鉴定出了有效的候选生物标志物 *ESMI*、CTHRC1、AZGP1, 从而帮助理解结直肠癌的分子机制, 为临床治疗提供理论基础[50]。

#### 4.6. 肝癌

肝癌组织中 *ESMI* 的 mRNA 水平与其患者的淋巴结转移和肿瘤血管浸润相关[51], *ESMI* 在肿瘤血管中的表达反映了血管生成和肿瘤侵袭能力[52], 通过 *ESMI* 标记测得的微血管密度, 比通过 CD34 标记测得的微血管密度, 更显著地与缩短的生存期相关[53]。在肝癌细胞中沉默 *ESMI*, 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路降低细胞存活率, 并通过 PTEN 诱导细胞周期停滞, 调节肿瘤进展[54], *ESMI* 或可在肝癌中作为一种诊断和治疗的标志物。

#### 4.7. 垂体腺瘤

垂体腺瘤是一种良性肿瘤, 但具有侵袭性和恶性表型, 可导致术后复发[55]。正常垂体血管中不表达 *ESMI*, 在垂体组织中出现 *ESMI* 可能是肿瘤形成的标志[56]。垂体腺瘤肿瘤部位的肿瘤细胞和血管内皮细胞中都检测到有 *ESMI* 的表达, 而肿瘤细胞中表达的 *ESMI* 更能准确反映侵袭性, 此外 *ESMI* 也与垂体腺瘤 Knosp 分级密切相关[57]。

#### 4.8. 肾癌

使用 VEGFA 处理血管内皮细胞和人肾癌细胞, *ESMI* 的 mRNA 水平和蛋白水平都上调, 使用 PI3K 信号通路的抑制剂处理细胞也会上调 *ESMI* 的表达, 即 *ESMI* 是 VEGFA 和 PI3K 调控的基因[58]。在肾癌患者的肿瘤部位血管组织和血清中都检测到 *ESMI* 高表达, *ESMI* 或可用于评估肾癌肿瘤对抗 VEGF 的抗血管生成疗法的反应[59]。

#### 4.9. 头颈部鳞状细胞癌

对头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)临床肿瘤样本及癌旁组织进行转录组分析, *ESMI* 是差异最明显的基因, 可以在 TCGA 数据库中类似的结论, 研究人员还发现在 HNSCC 中 ANGPT2 是与 *ESMI* 共表达的基因, 高表达 *ESMI* 的 HNSCC 细胞中 MAPK、TGF $\beta$  信号通路富集, 这为探究调控 HNSCC 进展的作用机制提供了重要的线索[60]。

### 5. 总结与展望

对生物标志物的研究探索, 不仅有助于疾病的早期发现, 也有助于及时监测疾病的发生发展。*ESMI* 作为一种循环分泌蛋白, 天然具有在血液、尿液、唾液中易被检测和定量的优点, 可作为一种生物标志物。对 *ESMI* 研究表明, 其在人体内主要参与了炎症反应和血管生成, 在多种疾病和不同肿瘤中检测到 *ESMI* 的表达有显著差异, 不仅影响肿瘤血管内皮细胞的免疫学特性, 而且与肿瘤血管生成有着密切的联系, 在肿瘤的发生发展和转移中有重要意义, *ESMI* 或可成为一种新颖的, 基于血液或组织的, 与疾病进

展或不良预后相关的生物标志物。此外, *ESMI* 所发挥的血管生成作用与 VEGF 密切相关, 而抗 VEGF 药物是肿瘤抗血管生成疗法中最为成熟的方法, 故 *ESMI* 有望作为一种监测患者对抗血管生成疗法治疗反应的关键标记分子。同时, *ESMI* 信号通路本身也为抗血管生成疗法提供了有效的新靶点。

## 参考文献

- [1] Lassalle, P., Molet, S., Janin, A., *et al.* (1996) ESM-1 Is a Novel Human Endothelial Cell-Specific Molecule Expressed in Lung and Regulated by Cytokines. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 20458-20464. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.34.20458>
- [2] Béchar, D., Gentina, T., Delehedde, M., *et al.* (2001) Endocan Is a Novel Chondroitin Sulfate/Dermatan Sulfate Proteoglycan That Promotes Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Mitogenic Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 48341-48349. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108395200>
- [3] Bechar, D., Meignin, V., Scherpereel, A., *et al.* (2000) Characterization of the Secreted Form of Endothelial-Cell-Specific Molecule 1 by Specific Monoclonal Antibodies. *Journal of Vascular Research*, **37**, 417-425. <https://doi.org/10.1159/000025758>
- [4] Nalewajska, M., Gurazda, K., Marchelek-Myśliwiec, M., *et al.* (2020) The Role of Endocan in Selected Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 6119. <https://doi.org/10.3390/ijms21176119>
- [5] Balta, S., Mikhailidis, D.P., Demirkol, S., *et al.* (2015) Endocan: A Novel Inflammatory Indicator in Cardiovascular Disease? *Atherosclerosis*, **243**, 339-343. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030>
- [6] Zhao, H., Guo, Y., Sun, Y., *et al.* (2020) miR-181a/b-5p Ameliorates Inflammatory Response in Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension by Targeting Endocan. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 4422-4433. <https://doi.org/10.1002/jcp.29318>
- [7] Kano, K., Sakamaki, K., Oue, N., *et al.* (2020) Impact of the ESM-1 Gene Expression on Outcomes in Stage II/III Gastric Cancer Patients Who Received Adjuvant S-1 Chemotherapy. *In Vivo*, **34**, 461-467. <https://doi.org/10.21873/invivo.11796>
- [8] Sagara, A., Igarashi, K., Otsuka, M., *et al.* (2017) Endocan as a Prognostic Biomarker of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **161**, 269-278. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4057-8>
- [9] Laloglu, E., Aksoy, H., Aksoy, Y., *et al.* (2016) The Determination of Serum and Urinary Endocan Concentrations in Patients with Bladder Cancer. *Annals of Clinical Biochemistry*, **53**, 647-653. <https://doi.org/10.1177/0004563216629169>
- [10] Scherpereel, A., Gentina, T., Grigoriu, B., *et al.* (2003) Overexpression of Endocan Induces Tumor Formation. *Cancer Research*, **63**, 6084-6089.
- [11] Tsai, J.C., Zhang, J., Minami, T., *et al.* (2002) Cloning and Characterization of the Human Lung Endothelial-Cell-Specific Molecule-1 Promoter. *Journal of Vascular Research*, **39**, 148-159. <https://doi.org/10.1159/000057763>
- [12] Depontieu, F., Grigoriu, B.D., Scherpereel, A., *et al.* (2008) Loss of Endocan Tumorigenic Properties after Alternative Splicing of Exon 2. *BMC Cancer*, **8**, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-14>
- [13] Delehedde, M., Devenyns, L., Maurage, C.A., *et al.* (2013) Endocan in Cancers: A Lesson from a Circulating Dermatan Sulfate Proteoglycan. *International Journal of Cell Biology*, **2013**, Article ID: 705027. <https://doi.org/10.1155/2013/705027>
- [14] Scherpereel, A., Depontieu, F., Grigoriu, B., *et al.* (2006) Endocan, a New Endothelial Marker in Human Sepsis. *Critical Care Medicine*, **34**, 532-537. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000198525.82124.74>
- [15] Sarrazin, S., Lyon, M., Deakin, J.A., *et al.* (2010) Characterization and Binding Activity of the Chondroitin/Dermatan Sulfate Chain from Endocan, a Soluble Endothelial Proteoglycan. *Glycobiology*, **20**, 1380-1388. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwq100>
- [16] Béchar, D., Scherpereel, A., Hammad, H., *et al.* (2001) Human Endothelial-Cell Specific Molecule-1 Binds Directly to the Integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and Blocks Binding to Intercellular Adhesion Molecule-1. *Journal of Immunology*, **167**, 3099-3106. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3099>
- [17] Balta, I., Balta, S., Koryurek, O.M., *et al.* (2014) Serum Endocan Levels as a Marker of Disease Activity in Patients with Behçet Disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **70**, 291-296. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.013>
- [18] Kupeli, I., Salcan, S., Kuzucu, M., *et al.* (2018) Can Endocan Be a New Biomarker in Ventilator-Associated Pneumonia? *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **34**, 689-694. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.07.002>
- [19] Gaudet, A., Portier, L., Mathieu, D., *et al.* (2020) Cleaved Endocan Acts as a Biologic Competitor of Endocan in the

- Control of ICAM-1-Dependent Leukocyte Diapedesis. *Journal of Leukocyte Biology*, **107**, 833-841. <https://doi.org/10.1002/JLB.3AB0320-612RR>
- [20] Rocha, S.F., Schiller, M., Jing, D., *et al.* (2014) Esm1 Modulates Endothelial Tip Cell Behavior and Vascular Permeability by Enhancing VEGF Bioavailability. *Circulation Research*, **115**, 581-590. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304718>
- [21] Kao, S.J., Chuang, C.Y., Tang, C.H., *et al.* (2014) Plasma Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (ESM-1) in Management of Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **52**, 445-451. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0638>
- [22] Pihtili, A., Bingol, Z. and Kiyan, E. (2018) Serum Endocan Levels in Patients with Stable COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 3367-3372. <https://doi.org/10.2147/COPD.S182731>
- [23] Dai, L., He, J., Chen, J., *et al.* (2018) The Association of Elevated Circulating Endocan Levels with Lung Function Decline in COPD Patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 3699-3706. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175461>
- [24] İn, E., Kuluöztürk, M., Turgut, T., *et al.* (2020) Endocan as a Potential Biomarker of Disease Severity and Exacerbations in COPD. *The Clinical Respiratory Journal*, **15**, 445-453. <https://doi.org/10.1111/crj.13320>
- [25] Balta, I., Balta, S., Koryurek, O.M., *et al.* (2014) Mean Platelet Volume Is Associated with Aortic Arterial Stiffness in Patients with Behçet's Disease without Significant Cardiovascular Involvement. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **28**, 1388-1393. <https://doi.org/10.1111/jdv.12297>
- [26] Sun, H., Zhang, H., Li, K., *et al.* (2019) ESM-1 Promotes Adhesion between Monocytes and Endothelial Cells under Intermittent Hypoxia. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 1512-1521. <https://doi.org/10.1002/jcp.27016>
- [27] Lee, W., Ku, S.K., Kim, S.W., *et al.* (2014) Endocan Elicits Severe Vascular Inflammatory Responses *in Vitro* and *In Vivo*. *Journal of Cellular Physiology*, **229**, 620-630. <https://doi.org/10.1002/jcp.24485>
- [28] Menon, P., Kocher, O.N. and Aird, W.C. (2011) Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ESM-1), a Novel Secreted Proteoglycan Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. *Circulation*, **124**, A15455.
- [29] Kose, M., Emet, S., Akpınar, T.S., *et al.* (2015) Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology*, **66**, 727-731. <https://doi.org/10.1177/0003319714548870>
- [30] Wang, X.S., Yang, W., Luo, T., *et al.* (2015) Serum Endocan Levels Are Correlated with the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Hypertension. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **19**, 124-127. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0274>
- [31] Zonda, G.I., Zonda, R., Cernomaz, A.T., *et al.* (2019) Endocan—A Potential Diagnostic Marker for Early Onset Sepsis in Neonates. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **13**, 311-317. <https://doi.org/10.3855/jidc.11202>
- [32] Gaudet, A., Parmentier, E., Dubucquoi, S., *et al.* (2018) Low Endocan Levels Are Predictive of Acute Respiratory Distress Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Journal of Critical Care*, **47**, 121-126. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.06.018>
- [33] De Freitas Caires, N., Legendre, B., Parmentier, E., *et al.* (2013) Identification of a 14 kDa Endocan Fragment Generated by Cathepsin G, a Novel Circulating Biomarker in Patients with Sepsis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **78-79**, 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.01.035>
- [34] Yang, J., Yang, Q., Yu, S., *et al.* (2015) Endocan: A New Marker for Cancer and a Target for Cancer Therapy. *Bio-medical Reports*, **3**, 279-283. <https://doi.org/10.3892/br.2015.438>
- [35] Shin, J.W., Huggenberger, R. and Detmar, M. (2008) Transcriptional Profiling of VEGF-A and VEGF-C Target Genes in Lymphatic Endothelium Reveals Endothelial-Specific Molecule-1 as a Novel Mediator of Lymphangiogenesis. *Blood*, **112**, 2318-2326. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-156331>
- [36] del Toro, R., Prahst, C., Mathivet, T., *et al.* (2010) Identification and Functional Analysis of Endothelial Tip Cell-Enriched Genes. *Blood*, **116**, 4025-4033. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270819>
- [37] Roudnicky, F., Poyet, C., Wild, P., *et al.* (2013) Endocan Is Upregulated on Tumor Vessels in Invasive Bladder Cancer Where It Mediates VEGF-A-Induced Angiogenesis. *Cancer Research*, **73**, 1097-1106. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1855>
- [38] Cai, H., Yang, X., Gao, Y., *et al.* (2019) Exosomal MicroRNA-9-3p Secreted from BMSCs Downregulates ESM1 to Suppress the Development of Bladder Cancer. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **18**, 787-800. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.09.023>
- [39] Feng, R., Li, Z., Wang, X., *et al.* (2021) Silenced lncRNA SNHG14 Restrains the Biological Behaviors of Bladder Cancer Cells via Regulating microRNA-211-3p/ESM1 Axis. *Cancer Cell International*, **21**, 67. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01717-7>
- [40] van't Veer, L.J., Dai, H., van de Vijver, M.J., *et al.* (2002) Gene Expression Profiling Predicts Clinical Outcome of

- Breast Cancer. *Nature*, **415**, 530-536. <https://doi.org/10.1038/415530a>
- [41] Burnett, R.M., Craven, K.E., Krishnamurthy, P., *et al.* (2015) Organ-Specific Adaptive Signaling Pathway Activation in Metastatic Breast Cancer Cells. *Oncotarget*, **6**, 12682-12696. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3707>
- [42] Jin, H., Rugira, T., Ko, Y.S., *et al.* (2020) ESM-1 Overexpression Is Involved in Increased Tumorigenesis of Radiotherapy-Resistant Breast Cancer Cells. *Cancers (Basel)*, **12**, 1363. <https://doi.org/10.3390/cancers12061363>
- [43] Grigoriu, B.D., Depontieu, F., Scherpereel, A., *et al.* (2006) Endocan Expression and Relationship with Survival in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **12**, 4575-4582. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0185>
- [44] Borczuk, A.C., Shah, L., Pearson, G.D., *et al.* (2004) Molecular Signatures in Biopsy Specimens of Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **170**, 167-174. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-066OC>
- [45] Paez, J.G., Jänne, P.A., Lee, J.C., *et al.* (2004) EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science*, **304**, 1497-1500. <https://doi.org/10.1126/science.1099314>
- [46] Yang, Y.C., Pan, K.F., Lee, W.J., *et al.* (2020) Circulating Proteoglycan Endocan Mediates EGFR-Driven Progression of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research*, **80**, 3292-3304. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-0005>
- [47] Liu, N., Zhang, L.H., Du, H., *et al.* (2010) Overexpression of Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ESM-1) in Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **17**, 2628-2639. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1037-9>
- [48] Kang, Y.H., Ji, N.Y., Han, S.R., *et al.* (2012) ESM-1 Regulates Cell Growth and Metastatic Process through Activation of NF- $\kappa$ B in Colorectal Cancer. *Cell Signal*, **24**, 1940-1949. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.06.004>
- [49] Zuo, L., Zhang, S.M., Hu, R.L., *et al.* (2008) Correlation between Expression and Differentiation of Endocan in Colorectal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 4562-4568. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4562>
- [50] Ding, D., Han, S., Zhang, H., *et al.* (2019) Predictive Biomarkers of Colorectal Cancer. *Computational Biology and Chemistry*, **83**, Article ID: 107106. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.107106>
- [51] Xiang, X., Zhao, W.B. and Wang, X. (2009) Expression of ESM-1 in Hepatocellular Carcinoma Is Associated with Angiogenesis and Tumor Invasion. *Chinese Journal of Hepatology*, **17**, 661-664.
- [52] Chen, L.Y., Liu, X., Wang, S.L., *et al.* (2010) Over-Expression of the Endocan Gene in Endothelial Cells from Hepatocellular Carcinoma Is Associated with Angiogenesis and Tumour Invasion. *Journal of International Medical Research*, **38**, 498-510. <https://doi.org/10.1177/147323001003800213>
- [53] Huang, G.W., Tao, Y.M. and Ding, X. (2009) Endocan Expression Correlated with Poor Survival in Human Hepatocellular Carcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*, **54**, 389-394. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0346-3>
- [54] Kang, Y.H., Ji, N.Y., Lee, C.I., *et al.* (2011) ESM-1 Silencing Decreased Cell Survival, Migration, and Invasion and Modulated Cell Cycle Progression in Hepatocellular Carcinoma. *Amino Acids*, **40**, 1003-1013. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0729-6>
- [55] Scheithauer, B.W., Kovacs, K.T., Laws, E.R., *et al.* (1986) Pathology of Invasive Pituitary Tumors with Special Reference to Functional Classification. *Journal of Neurosurgery*, **65**, 733-744. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.6.0733>
- [56] Cornelius, A., Cortet-Rudelli, C., Assaker, R., *et al.* (2012) Endothelial Expression of Endocan Is Strongly Associated with Tumor Progression in Pituitary Adenoma. *Brain Pathology*, **22**, 757-764. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2012.00578.x>
- [57] Miao, Y., Zong, M., Jiang, T., *et al.* (2016) A Comparative Analysis of ESM-1 and Vascular Endothelial Cell Marker (CD34/CD105) Expression on Pituitary Adenoma Invasion. *Pituitary*, **19**, 194-201. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0698-6>
- [58] Rennel, E., Mellberg, S., Dimberg, A., *et al.* (2007) Endocan Is a VEGF-A and PI3K Regulated Gene with Increased Expression in Human Renal Cancer. *Experimental Cell Research*, **313**, 1285-1294. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.01.021>
- [59] Leroy, X., Aubert, S., Zini, L., *et al.* (2010) Vascular Endocan (ESM-1) Is Markedly Overexpressed in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Histopathology*, **56**, 180-187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03458.x>
- [60] Xu, H., Chen, X. and Huang, Z. (2019) Identification of ESM1 Overexpressed in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Cell International*, **19**, 118. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0833-y>