

CDCP1在恶性肿瘤中的研究进展

姚泓哲, 杨林瀛*

承德医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 河北 承德

收稿日期: 2024年12月22日; 录用日期: 2025年1月15日; 发布日期: 2025年1月26日

摘要

CUB结构域包含蛋白1 (CUB domain containing protein 1, CDCP1)作为I型跨膜蛋白的一种, 位于关键的致癌和肿瘤转移级联信号通路的连接点, 通过启动或激活信号通路, 促进肿瘤细胞生长、转移。CDCP1在多种恶性肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌等中高度表达, 并与其预后相关, 是目前诊断恶性肿瘤的重要生物标志物。本文综述了CDCP1的结构、作用机制及在不同恶性肿瘤中的研究进展。

关键词

CDCP1, 恶性肿瘤, 研究进展

The Research Progress of CDCP1 in Malignant Tumors

Hongzhe Yao, Linying Yang*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: Dec. 22nd, 2024; accepted: Jan. 15th, 2025; published: Jan. 26th, 2025

Abstract

CDCP1 is a type I transmembrane protein located at the junction of key carcinogenesis and tumor metastasis signaling cascades, which promotes tumor cell growth and metastasis by initiating or activating signaling pathways. CDCP1, highly expressed in a variety of malignant tumors, is associated with the prognosis of malignant tumors, and is an important biomarker for the diagnosis of malignant tumors. In this review, the structure, mechanism of action and research progress of CDCP1 in different malignant tumors were reviewed.

*通讯作者。

文章引用: 姚泓哲, 杨林瀛. CDCP1 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1512-1517.
DOI: 10.12677/acm.2025.151202

Keywords

CDCP1, Malignant Tumor, Tumor Metastasis

Copyright © 2025 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. 引言

当前,经济社会的快速发展及个人生活方式的改变,使得癌症发病率及死亡率呈现显著升高的趋势,已成为目前严重危害人类生命健康、构成重大公共卫生威胁的关键因素之一。据 GLOBOCAN 2022 统计数据的发布,2022 年年度全球范围内新增癌症患者数量超过 2000 万,同时因癌症导致的死亡病例也攀升至 1000 万例[1]。由于癌症在初期阶段往往缺乏显著症状,且早期诊断效率不高,导致部分患者确诊时已进展至疾病晚期,且治疗难度大、预后不佳,对个人及社会带来极大的负担,因此,对恶性肿瘤的早期诊断及治疗至关重要。传统肿瘤标志物如细胞角蛋白 19 片段(Cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(Neuron specific enolase, NSE)等诊断特异性低,因此目前人们探求新的高效生物标志物,以期提高对恶性肿瘤的诊断效能,为患者早期诊断及治疗提供依据。

CUB 结构域包含蛋白 1 (CUB domain containing protein 1, CDCP1)又称为 CD318、SIMA135 和 TRASK,是一种主要定位于细胞膜并跨膜存在的细胞表面糖蛋白,参与细胞粘附和细胞外基质缔合,保护肿瘤细胞免于失巢凋亡,在恶性肿瘤的发生、转移及复发中发挥关键作用[2]。目前多项研究表明 CDCP1 在乳腺癌[3][4]、前列腺癌[5][6]、卵巢癌[7][8]、肺癌[9][10]等多种恶性肿瘤中高度表达,且与患者预后密切相关。本文旨在深入探讨 CDCP1 的结构特征、作用机理、在恶性肿瘤领域的研究进展,并展望未来的研究方向,以期为恶性肿瘤的诊断与治疗开辟新的视角与途径。

2. CDCP1 的结构与功能

CDCP1 是一种包含 836 个氨基酸的细胞表面蛋白,相对分子质量为 135 KDa,分为信号肽部分、胞外结构域部分、跨膜结构域部分及胞内结构域 4 部分[11]。胞外结构域部分存在 14 个 N-糖基化基序和 3 个蛋白水解裂解位点,细胞内 C 端存在 5 个酪氨酸残基。目前 CDCP1 表达调控主要表现在癌症进展的两个关键驱动因素,即缺氧和生长因子信号。低氧诱导因子 HIF 家族成员对低氧的强烈反应上调 CDCP1,其反应受到肿瘤抑制基因突变的影响,从而促进肿瘤细胞生长及转移[12]。

CDCP1 通过丝氨酸蛋白酶介导的相邻氨基酸的裂解、羧基末端酪氨酸残基的磷酸化,并与一系受体酪氨酸激酶和细胞表面蛋白相交[12],参与 Src、MAPK、PI3K/AKT、EGFR 和整合素等信号介质介导的促癌分子通路,调节促癌表型[13]。研究发现 CDCP1 不仅在造血干细胞、间充质干细胞、神经祖细胞中表达,还在乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等多种恶性肿瘤中高度表达。

3. CDCP1 作用机制

CDCP1 是酪氨酸家族激酶(SFK)的主要底物[14],SFK 包括 Src、Yes、Fyn, CDCP1 被丝氨酸蛋白酶切割,并在羧基末端酪氨酸残基处磷酸化,与一系列受体酪氨酸激酶(RTK)及其他细胞表面蛋白相交,驱动细胞内信号转导途径[12],降低肿瘤细胞粘附表型,增强肿瘤细胞抗失巢凋亡抗性,从而参与肿瘤细胞

的定植,促进肿瘤的侵袭、转移[15][16]。当 CDCP1 表达下调或 CDCP1 磷酸化受抑制时,肿瘤细胞生长及转移受到抑制。由此可见, CDCP1 通过调节生长因子信号传导,促进肿瘤细胞生长浸润及抑制肿瘤细胞凋亡,在肿瘤细胞增殖、迁移及血管生成、抵抗细胞凋亡方面发挥重要作用。

4. CDCP1 与恶性肿瘤的相关研究

研究发现, CDCP1 的表达和激活在新生血管生成、肿瘤细胞凋亡、侵袭转移等多个过程中扮演重要角色,在乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌等多种恶性肿瘤中高度表达,并与恶性肿瘤患者预后紧密相关。

4.1. CDCP1 与乳腺癌

乳腺癌(breast carcinoma)是女性常见的恶性肿瘤之一,目前已成为全球第五大癌症死亡原因,每年全球超过 100 万女性被诊断乳腺癌,超过 45 万人死亡,且随着目前生活方式改变及社会经济发展,其发病率及死亡率呈现出快速上升的趋势[17]。乳腺癌的分子发病机制尚未明确,近年来,乳腺癌免疫靶点已经成为临床诊治的重要研究点。HER2 作为 PTK 家族的一员,其过表达引起酪氨酸残基磷酸化过程,激活 PI3K-Akt、Ras-Raf-MAPK 等一系列信号通路,促进细胞增殖、凋亡及新生血管生成,加速肿瘤细胞生长、增殖及转移[18]。CDCP1 具有包含 5 个酪氨酸磷酸化位点的结构域,是 HER2 功能的重要调节因子。CDCP1 通过胞内结构域与 HER2 结合,增强 HER2 与非酪氨酸激酶 c-SRC 的相互作用,从而导致化疗药物耐药,为靶向治疗乳腺癌提供了理论依据。此外,研究发现 CDCP1 也是显示乳腺癌患者分层的重要生物标志物[19]。三阴性乳腺癌(TNBC)是一种特定的乳腺癌亚型,其特点在于不表达雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)以及人表皮生长因子受体 2 (HER-2),且此类型乳腺癌具有高度的侵袭性,其死亡率高、预后差[3]。Federica Turdo 等人通过免疫组化的方法,分析了 100 例三阴性乳腺癌样本,其中 57% 的样本中 CDCP1 表达升高,同时研究发现 CDCP1 阳性患者远处复发的风险更高,证明 CDCP1 是 TNBC 侵袭性的重要标志物,也是 TNBC 的潜在治疗靶点[2]。因此, CDCP1 表达水平可预测患者预后及肿瘤转移的可能性,可为乳腺癌的诊疗提供依据,有望成为乳腺癌临床治疗的潜在靶点。

4.2. CDCP1 与前列腺癌

在男性泌尿生殖系统恶性肿瘤中,前列腺癌的发病率目前位居首位, CDCP1 在膀胱癌的所有分子亚型中都有表达,在前列腺癌发生与转移过程中起重要作用[20]。肿瘤转移的主要抑制机制是癌细胞脱离细胞外基质的快速凋亡,这一过程被称为失巢凋亡,局灶黏附激酶(PTK2/FAK)是逃避失巢凋亡的关键酶,在前列腺癌细胞分离状态下, CDCP1 的缺失会刺激 FAK 的激活。Urabe 等人研究发现 CDCP1 是前列腺癌骨转移的重要标志物,骨转移的前列腺癌患者血浆 CDCP1 高度表达,促进成熟破骨细胞的生成,但无法预测其预后[5]。Alajati A 等人研究发现 CDCP1 是前列腺癌进展的驱动因素,雄激素对 CDCP1 的表达具有抑制作用,同时,肿瘤抑制基因 PTEN 的缺失则会促使 CDCP1 的表达上调,并加速 SRC/MAPK 信号通路的激活过程,促进前列腺癌肿瘤细胞的生长侵袭。此外研究表明当抗 CDCP1 携带化疗药物与恩杂鲁胺联合使用时,可显著抑制前列腺癌的生长[6]。Yang 等人通过免疫沉淀等方法对高危和低危前列腺癌患者尿中 CDCP1 进行定量分析,结果表明高危前列腺癌患者 CDCP1 水平显著高于低危患者,这表明尿液中检测的 CDCP1 具有区分前列腺癌风险群体的潜力[21]。上述结果表明 CDCP1 可能成为前列腺癌新型生物标志物及治疗靶点,为临床前列腺癌的治疗提供了思路 and 方向。

4.3. CDCP1 与卵巢癌

卵巢癌(Ovarian cancer)是目前女性常见恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率高,早期卵巢癌症因症状不

明显, 导致诊断困难, 且治疗效果差, 严重威胁妇女生命健康。在卵巢癌的早期阶段, 主要依赖手术、放射治疗及化学治疗等手段进行诊治。然而, 随着临床医学领域新技术的日新月异, 靶向治疗现已逐步成为卵巢癌治疗的核心策略之一[22]。表皮生长因子受体(EGFR)是细胞迁移的重要介质, 在生理条件下受到严格调控, CDCP1 是 EGFR/EGFR 诱导细胞迁移的重要调节因子, CDCP1 受表皮生长因子受体诱导在其膜上定位, 被切割成 70 kda 的胞内部分和 65kDa 的胞外部分, EGF/EGFR 信号传导还可诱导卵巢癌 Caov3 and OVCA420 细胞迁移, 改变细胞的可塑性, 促进细胞由与基质密切接触的圆形变为不易接触的纺锤形, 这一改变促进细胞迁移和侵入周围基质的能力。通过对卵巢肿瘤患者进行免疫组化分析, 发现 CDCP1 在良性肿瘤中表达很少, 而在转移性卵巢癌中表达强烈[23]。此外, 研究发现 CDCP1 是肿瘤球体形成和生长的关键介质, 可以选择性靶向卵巢恶性肿瘤细胞, 却不影响肿瘤环境中存在的正常细胞和结构, 促进了癌细胞在腹膜中的扩散[24]。研究发现, CDCP1 在卵巢癌发生及转移过程中发挥重要作用, 临床可通过靶向阻断 CDCP1, 抑制肿瘤细胞的生长转移。

4.4. CDCP1 与肺癌

依据 2022 年底国际癌症研究中心发布的全球癌症负担最新数据显示, 全球范围内因肺癌导致的死亡病例高达约 180 万例, 这一数字使肺癌成为全球癌症死亡病例的首要原因, 为个人及社会带来极大的经济负担[25]。Sonia Dagnino 等人在线性模型中对 CDCP1 与转录物水平进行回归分析, 发现 CDCP1 在肺癌患者中显著升高, 其表达与吸烟习惯和吸烟时间无关。同时通过检测与 CDCP1 相关的 LRRN3 和 SEM1 基因表达, 发现 LRRN3 与吸烟暴露呈正相关, 提示 CDCP1 在诊断吸烟诱导的肺癌中具有潜在意义[26]。MicroRNAs(miRNA)是内源性非编码短 RNA, 在肿瘤转移过程中发挥调控作用, 内源性 MIR218 在正常肺组织中含量丰富, 在肺癌中受到抑制, 研究发现 ADAM9 在促进 CDCP1 表达过程中, MIR218 受到抑制, 促进肿瘤细胞的迁移[27]。Nam 等人纳入 453 例接受手术切除的肺癌患者, 并对其进行 87 个月的随访, 其中 265 例 CDCP1 阳性, 主要在鳞状细胞肺癌中高表达, 并在 II 期及以上患者显著升高, 且 CDCP1 阳性组术后 5 年内复发率较高[10]。Takamasa Uekita 等人研究发现有 Ras 突变的肺癌细胞的 CDCP1 的表达明显高于没有 Ras 突变的肺癌细胞。此外, 活化的 Ras 明显诱导 CDCP1, 而通过 SRC 敲低 CDCP1 或抑制 CDCP1 磷酸化可消除活化的 Ras 诱导的失巢抗性、迁移和侵袭。在 Ras 诱导的侵袭模型中, MMP2 的激活和 MMP9 的分泌被发现是通过诱导磷酸化 CDCP1 来调节的[14]。上述研究表明, CDCP1 在肺癌发生及转移过程中发挥重要作用, 因此 CDCP1 靶向治疗可有效阻断肿瘤细胞生长及转移, 促进患者预后。

5. 展望

癌症是目前社会严重影响人类健康的疾病, 为社会经济发展及个人身心健康造成极大的负担, 因此探寻新的癌症诊治方案至关重要。研究表明, CDCP1 在恶性肿瘤中过度表达, 增加了肿瘤细胞生长及转移能力, 在乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌等多种恶性肿瘤的发生发展、浸润转移等方面发挥着重要的作用, 因此靶向阻断 CDCP1 的表达可为恶性肿瘤的诊治提供了新的思路 and 方向。生物学领域的不断进步已使 CDCP1 成为多种恶性肿瘤治疗中一个备受瞩目的靶点。深入探究 CDCP1 在不同类型恶性肿瘤中的作用机理, 为开发特异性疗法以阻断恶性肿瘤的发生与发展奠定了坚实的基础。

参考文献

- [1] 曹梦迪, 陈万青. GLOBOCAN 2022 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(6): 1-5.
- [2] Turdo, F., Bianchi, F., Gasparini, P., Sandri, M., Sasso, M., De Cecco, L., *et al.* (2016) CDCP1 Is a Novel Marker of the Most Aggressive Human Triple-Negative Breast Cancers. *Oncotarget*, 7, 69649-69665. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11935>

- [3] Wright, H.J., Hou, J., Xu, B., Cortez, M., Potma, E.O., Tromberg, B.J., *et al.* (2017) CDCP1 Drives Triple-Negative Breast Cancer Metastasis through Reduction of Lipid-Droplet Abundance and Stimulation of Fatty Acid Oxidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E6556-E6565. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703791114>
- [4] Wright, H.J., Police, A.M. and Razorenova, O.V. (2016) Targeting CDCP1 Dimerization in Triple-Negative Breast Cancer. *Cell Cycle*, **15**, 2385-2386. <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1204849>
- [5] Urabe, F., Kosaka, N., Yamamoto, Y., Ito, K., Otsuka, K., Soekmadji, C., *et al.* (2023) Metastatic Prostate Cancer-derived Extracellular Vesicles Facilitate Osteoclastogenesis by Transferring the CDCP1 Protein. *Journal of Extracellular Vesicles*, **12**, e12312. <https://doi.org/10.1002/jev2.12312>
- [6] Alajati, A., D'Ambrosio, M., Troiani, M., Mosole, S., Pellegrini, L., Chen, J., *et al.* (2020) CDCP1 Overexpression Drives Prostate Cancer Progression and Can Be Targeted *In Vivo*. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 2435-2450. <https://doi.org/10.1172/jci131133>
- [7] Harrington, B.S., He, Y., Khan, T., Puttick, S., Conroy, P.J., Kryza, T., *et al.* (2020) Anti-CDCP1 Immuno-Conjugates for Detection and Inhibition of Ovarian Cancer. *Theranostics*, **10**, 2095-2114. <https://doi.org/10.7150/thno.30736>
- [8] Kong, L., Xu, F., Yao, Y., Gao, Z., Tian, P., Zhuang, S., *et al.* (2023) Ascites-Derived CDCP1+ Extracellular Vesicles Subcluster as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1142755. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1142755>
- [9] Murakami, Y., Kusakabe, D., Watari, K., Kawahara, A., Azuma, K., Akiba, J., *et al.* (2022) AXL/CDCP1/SRC Axis Confers Acquired Resistance to Osimertinib in Lung Cancer. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 8983. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12995-8>
- [10] Nam, Y., Choi, C., Park, Y.S., Jung, H., Hwang, H.S., Lee, J.C., *et al.* (2022) CDCP1 Expression Is a Potential Biomarker of Poor Prognosis in Resected Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 341. <https://doi.org/10.3390/jcm11020341>
- [11] Wortmann, A., He, Y., Deryugina, E.I., Quigley, J.P. and Hooper, J.D. (2009) The Cell Surface Glycoprotein CDCP1 in Cancer—Insights, Opportunities, and Challenges. *IUBMB Life*, **61**, 723-730. <https://doi.org/10.1002/iub.198>
- [12] Khan, T., Kryza, T., Lyons, N.J., He, Y. and Hooper, J.D. (2021) The CDCP1 Signaling Hub: A Target for Cancer Detection and Therapeutic Intervention. *Cancer Research*, **81**, 2259-2269. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-2978>
- [13] Khan, T., Lyons, N.J., Gough, M., Kwah, K.K.X., Cuda, T.J., Snell, C.E., *et al.* (2022) CUB Domain-Containing Protein 1 (CDCP1) Is a Rational Target for the Development of Imaging Tracers and Antibody-Drug Conjugates for Cancer Detection and Therapy. *Theranostics*, **12**, 6915-6930. <https://doi.org/10.7150/thno.78171>
- [14] Uekita, T., Fujii, S., Miyazawa, Y., Iwakawa, R., Narisawa-Saito, M., Nakashima, K., *et al.* (2014) Oncogenic Ras/Erk Signaling Activates CDCP1 to Promote Tumor Invasion and Metastasis. *Molecular Cancer Research*, **12**, 1449-1459. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-13-0587>
- [15] Qi, X., Gao, J., Li, Z., Zhang, G., Li, J., Fu, Y., *et al.* (2022) CDCP1: A Promising Diagnostic Biomarker and Therapeutic Target for Human Cancer. *Life Sciences*, **301**, Article ID: 120600. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120600>
- [16] 刘家琪. 神经胶质瘤临床预后分析及 CDCP1 对其 EMT 调控机制研究[D]: [硕士学位论文]. 海口: 海南医学院, 2023.
- [17] 雷少元, 郑荣寿, 张思维, 等. 乳腺癌发病率和死亡率的全球模式: 一项基于人群的 2000-2020 年肿瘤登记数据分析研究[J]. *癌症*, 2022, 41(7): 324-335.
- [18] 朱佳钰, 张清媛. 肿瘤微环境与乳腺癌 HER2 靶向治疗耐药研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(15): 2909-2914.
- [19] Alajati, A., Guccini, I., Pinton, S., Garcia-Escudero, R., Bernasocchi, T., Sarti, M., *et al.* (2015) Interaction of CDCP1 with HER2 Enhances HER2-Driven Tumorigenesis and Promotes Trastuzumab Resistance in Breast Cancer. *Cell Reports*, **11**, 564-576. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.03.044>
- [20] Chopra, S., Trepka, K., Sakhamuri, S., Carretero-González, A., Zhu, J., Egusa, E., *et al.* (2023) Theranostic Targeting of CUB Domain-Containing Protein 1 (CDCP1) in Multiple Subtypes of Bladder Cancer. *Clinical Cancer Research*, **29**, 1232-1242. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-1973>
- [21] Yang, L., Dutta, S.M., Troyer, D.A., Lin, J.B., Lance, R.A., Nyalwidhe, J.O., *et al.* (2015) Dysregulated Expression of Cell Surface Glycoprotein CDCP1 in Prostate Cancer. *Oncotarget*, **6**, 43743-43758. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6193>
- [22] 黄山高, 吴月玲, 张颖. 瞄准未来: 卵巢癌靶向治疗的新进展[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(14): 1901-1907.
- [23] Dong, Y., He, Y., de Boer, L., Stack, M.S., Lumley, J.W., Clements, J.A., *et al.* (2012) The Cell Surface Glycoprotein CUB Domain-Containing Protein 1 (CDCP1) Contributes to Epidermal Growth Factor Receptor-Mediated Cell Migration. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 9792-9803. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.335448>

-
- [24] He, Y., Wu, A.C., Harrington, B.S., Davies, C.M., Wallace, S.J., Adams, M.N., *et al.* (2015) Elevated CDCP1 Predicts Poor Patient Outcome and Mediates Ovarian Clear Cell Carcinoma by Promoting Tumor Spheroid Formation, Cell Migration and Chemoresistance. *Oncogene*, **35**, 468-478. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.101>
- [25] 支修益, 师建国, 田艳涛, 等. 《2022 年中国肺癌患者生存质量白皮书》要点解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(8): 1083-1088.
- [26] Dagnino, S., Bodinier, B., Guida, F., Smith-Byrne, K., Petrovic, D., Whitaker, M.D., *et al.* (2021) Prospective Identification of Elevated Circulating CDCP1 in Patients Years before Onset of Lung Cancer. *Cancer Research*, **81**, 3738-3748. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-3454>
- [27] Chiu, K., Lin, Y., Kuo, T., Lo, C., Huang, Y., Chang, H., *et al.* (2017) ADAM9 Enhances CDCP1 by Inhibiting Mir-1 through EGFR Signaling Activation in Lung Cancer Metastasis. *Oncotarget*, **8**, 47365-47378. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17648>