

CD109在肿瘤中作用与机制的研究进展

周平慧¹, 岳 栋², 董风云^{3*}

¹济宁医学院临床医学院临床检验诊断学, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院泌尿外科, 山东 济宁

³济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年5月14日; 录用日期: 2024年6月7日; 发布日期: 2024年6月17日

摘 要

CD109是一种糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)相关的细胞表面抗原, 属于含 α 2巨球蛋白/C3、C4和C5超家族的复合物, 被认为是TGF- β /Smads途径的一种新型受体。CD109在肿瘤进展中起重要调控作用, 但在人体不同癌细胞中的表达和功能存在差异性。CD109作为细胞膜蛋白, 可以被特异性抗体或者酶直接标记, 也可能被药物输送的定向载体识别, 有望成为有效的诊断性分子标志物和药理学治疗靶点。本文就CD109基本结构, 在不同肿瘤中的表达差异及调控机制, 以及CD109在临床诊断、预后和治疗中的临床应用潜力等方面进行阐述。

关键词

CD109, 肿瘤, 外泌体, 耐药

Advances in the Study of CD109 in Tumors

Pinghui Zhou¹, Dong Yue², Fengyun Dong^{3*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical College Clinical Laboratory Diagnostics, Jining Shandong

²Department of Urology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

³Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 14th, 2024; accepted: Jun. 7th, 2024; published: Jun. 17th, 2024

Abstract

CD109 is a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-associated cell surface antigen that belongs to the α 2-macroglobulin/C3, C4 and C5-containing superfamily and is thought to be a novel receptor for the TGF- β /Smads pathway. CD109 plays an important regulatory role in tumour progression, but is differentially expressed and functions in different human cancer cells. As a cell membrane pro-

*通讯作者。

文章引用: 周平慧, 岳栋, 董风云. CD109 在肿瘤中作用与机制的研究进展[J]. 医学诊断, 2024, 14(2): 167-173.

DOI: 10.12677/md.2024.142025

tein, CD109 can be directly labeled by specific antibodies or enzymes, and may be recognized by targeted carriers for drug delivery, promising to be an effective diagnostic molecular marker and pharmacological therapeutic target. This paper addresses the basic structure of CD109, the differences in expression and regulatory mechanisms in different tumours, and the potential of CD109 for clinical applications in clinical diagnosis, prognosis and therapy.

Keywords

CD109, Tumour, Exosomes, Drug Resistance

Copyright © 2024 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. 背景

白细胞分化抗原 CD109 是属于跨细胞膜糖蛋白, 早期在 CD34 表达阳性的骨髓造血干细胞(HSCs)组织中发现其大量表达, 随后科学家又在激活的血小板、T 细胞以及内皮细胞中发现其高表达[1], 睾丸组织中的 CD109 mRNA 丰度在所有组织中最高[2], 但在静止的外周血白细胞、T 细胞及血小板中并未发现 CD109 基因的表达[3]。近年, CD109 调控不同肿瘤发展的机制逐步被证实, CD109 可通过 TGF- β , EGFR 和 STAT3 等信号通路调控肺癌, 宫颈癌, 胶质瘤等不同癌症的发展以及耐药等[3] [4]。对肿瘤来说, 早期的诊断和治疗尤为重要, 成熟的诊断得益于分子生物学标志的发现, CD109 调控多种肿瘤的发展, 与肿瘤不良预后及化疗敏感性密切相关。本文就 CD109 基本概述, 在肿瘤中的生物学功能以及在肿瘤的临床诊断及应用方面做一阐述。

2. CD109 的基本概述

编码 CD109 的基因位于人类染色体的第六个条长臂上, 包含 33 个外显子, 人类 CD109 的 cDNA 有一个含有 4335 bp 的开放阅读框, 用于编码一个含有 1445 个氨基酸的蛋白, 这个编码蛋白质还包含了 21 个 N 端氨基酸主导多肽、一个 N 端糖基化和一个 C 端 GPI 结合的裂解酶位点[2] [3]。CD109 最早发现于肿瘤造血干细胞[3] [5] [6], 后来逐步在多种正常组织中发现 CD109 的表达。但 CD109 在静止的外周血白细胞, 血小板和 T 细胞中是不表达的[3]。近年, 在很多肿瘤细胞系和肿瘤组织中均检测到了 CD109 的高表达, CD109 在不同癌症类型中的定位及生物学功能存在明显差异性。另有研究表明, CD109 表达于细胞膜的同时, 其胞外段 C 末端区域还可以外泌体蛋白形式分泌出去, 此为 CD109 作为特异性分子标记物和输送药物定向载体的物质基础。

3. CD109 在肿瘤中的生物学功能

CD109 最早在造血肿瘤干细胞 KG1a 细胞系中发现, 从那时起, 归功于研究的进步和生物信息学的使用, CD109 在各种癌症中被发现, 包括鳞状细胞癌、腺癌和胶质瘤, 并且对各个肿瘤的调控作用逐步清晰[3]。目前研究发现, CD109 可通过调控 TGF- β 、STAT3、EGFR 和 YAP/TAZ 等信号通路, 对肿瘤的增殖, 细胞活力, 细胞迁移, 上皮间质转化乃至肿瘤耐药方面起重要作用。

3.1. CD109 调节 TGF- β 信号传导途径

转化生长因子- β (TGF- β)是一种多功能生长因子, 可以参与修复创面、炎症等多种病理生理过程[3]。

也是可用于诱导上皮细胞失去正常上皮特性, 获得细胞间内充质表型的一种正常生理过程的诱导剂[7]。TGF- β 信号通路在癌症发生发展的早期阶段有预防效果, 但在癌症发生发展的后期有抑制作用[3], 一系列研究证实, CD109 是 TGF- β 的负性调控因子及新型辅助型共受体, 在细胞内部, CD109 不仅能抑制 TGF- β 信号通路, 其表达水平的增高或降低, 也可引起 TGF- β 1 的改变。比如, 早在 2015 年 Jing-Min Zhang [8]等人就发现 CD109 过表达会抑制胶质母细胞瘤个别细胞系中的 TGF- β 1 信号, 在 CD109 受到抑制的 Nalm6 细胞(一种人 b 淋巴细胞白血病/淋巴瘤细胞系)中, 加入 TGF- β 1 激动剂后, Smad2 磷酸化时间延长, 说明 CD109 可以抑制 TGF- β 1 信号通路[5]。通过分析 52 例口腔鳞状细胞癌(OSCC)肿瘤样本中也表明, CD109 表达水平与肿瘤分级和 TGF- β 信号通路的激活状态呈负相关, 尤其是在中高分化鳞状细胞癌中, CD109 可以作为上皮表型的“看门人”, 调节 TGF- β 信号通路, 从而抑制肿瘤上皮干细胞向肿瘤间充质干细胞转化的过程, 抑制肿瘤上皮细胞内的干细胞性, 间接的抑制了肿瘤细胞内的淋巴细胞的增殖和转移[7]。同样, 在 8 种人胰腺癌细胞系中也发现, CD109 可直接诱导癌细胞与下游 TGF- β 1 形成竞争, 与 TGF- β 受体结合, 从而达到抑制下游信号传导的目的, 促进人体内胰腺癌细胞的异常生长、增殖、侵袭和转移能力[9]。在细胞表面, CD109 可通过直接与人类角质细胞受体中的 TGF- β R1 和 TGF- β R2 受体连接形成的复合物来负调节 TGF- β 1 信号[3] [6]。CD109 一方面与 caveolin-1 结合并促进 TGF- β 受体内存作用; 另一方面, CD109 还通过调节 Smad7/Smurf2 与 TGF- β R1 的定位和结合来负调控 TGF- β 信号通路[3]。此外, CD109 也可以选择性通过磷脂酰肌醇磷脂酶单抗 C (PI-PLC)途径从细胞表面被释放出来, 形成一种可溶性 CD109, 可溶性 CD109 保留了与 TGF- β 1 结合的能力, 以此阻断 TGF- β 信号通路的激活[3]。2020 年, Taki T [10]等人通过质谱分析和免疫共沉淀技术, 在肺腺癌中确认 CD109 可以和 TGF- β 结合蛋白-1 (LTBP1)相互作用, 促进 TGF- β 信号通路的激活, 当正常细胞中内质网受到伤害时, CD109 也可以和逃逸到细胞表面的内质网腔内伴侣如 GRP78/BiP 协同作用, 促进 TGF- β 受体进入小泡中来沉默 TGF- β 信号, 从而阻断了其与 Smad2 受体的特异性结合和活化, 导致癌症的发生[11]。除了典型的 I 型受体 ALK5 激活 Smad2/3, TGF- β 还可以通过另一种 I 型受体 ALK1 发出信号活化 Smad1/5, CD109 抗原的过表达可以导致 ALK1-Smad1/5 信号增强, 而 ALK5-Smad2/3 信号和 TGF- β 表达受到抑制, 所以 CD109 差异性调节 TGF- β 诱导的 ALK1-Smad1/5 通路与 ALK5-Smad2/3 通路[12]。总之, CD109 可以通过多种途径调控 TGF- β 通路间接影响了肿瘤的生长。

3.2. CD109 调节 STAT3 信号传导途径

信号转导和转录激活器 3 (STAT3)影响着细胞增殖分化、迁移生存和肿瘤发生[13] [14], 针对人舌鳞癌 Cal27 细胞的研究发现, CD109 通过阻断 PI3K/AKT 信号途径而抑制了口腔鳞状细胞癌(OSCC)的迁移和侵袭[15]。2017 年, Chen-Hua Chuang [14]等人研究发现, Janus 激酶(Jaks)和转录因子 Stat3 介导的信号是 CD109 驱动的肺癌转移重要的、药理学靶向效应因子, 他们将小鼠模型中不同恶性状态下单纯的肿瘤细胞的系统性遗传学分析与广泛的人体验证结合起来, 揭示 CD109-Jak-Stat3 轴在肺腺癌转移中起关键调控作用, 而在一些体外研究中却没有发现类似结果。2019 年亓瑞霞[16]等人发现, 在体外肺腺癌肿瘤细胞可分泌 CD109, 并可促进内皮细胞的迁移而不影响其增殖水平, 而对 STAT3 的磷酸化水平、肺腺癌细胞的增殖、细胞活力以及细胞迁移无影响, 表明肺腺癌细胞系中的肿瘤细胞所分泌的 CD109 并不能激活 JAK-STAT3 信号传导通路[3]。2022 年, 黄丽娟[17]等人发现宫颈鳞状细胞癌中 CD109 与 STAT3 的表达成正相关, 推测 CD109、STAT3 可能共同参与了 SCC 的癌变过程。对于胶质瘤, 用 PDGF- β 驱动的神神经胶质瘤基因工程小鼠模型的研究中, 未观察到 STAT3 和 CD109 之间的关联。然而, Filppu P [13]等在临床胶质母细胞瘤样本中发现, CD109 与糖蛋白 130 相互作用促进胶质瘤干细胞中 IL-6/STAT3 通路的激活, 提高 GSCs 的干性, 自我更新能力和致瘤性, 以上结果的不一致性可能与 CD109 缺陷基因工程小鼠

组织微环境的系统性改变有关。所以,可以推测 JAK/STAT3 途径介导 CD109 在癌症生长和转移中的作用。

3.3. CD109 调节表皮生长因子受体(EGFR)信号转导途径

EGFR 蛋白主要定位在细胞质膜上,属于受体酪氨酸激酶的活性调控家族,通过其对下游酶类配体如 EGF 蛋白等的诱导和激活,经二聚化反应在其下游细胞内形成二聚体以建立酪氨酸激酶活性调控家族的活性,间接控制及激活受体下游蛋白的细胞信号通路,在细胞的生长、增殖、分化、粘附以及迁移等生化代谢活动活动中发挥重要生理调节作用[3]。EGFR 的突变可以导致肺鳞状细胞癌[18],肺腺癌等多种肿瘤的发生。在胶质母细胞瘤细胞系 SK-MG-1 细胞中发现,过表达 CD109 的细胞会刺激 EGF 信号通路和 EGF 受体间的相互作用,导致肿瘤细胞迁移和侵袭增加[8]。研究表明,CD109 不仅在 TGF- β 和 STAT3 信号转导中作为调节因子调节细胞增殖与分化功能,还可以通过关联 EGFR 调节 AKT/mTOR 信号通路,促进肺腺癌的侵袭及转移[16] [19]。抑制 CD109 可以降低 EGFR 磷酸化,减少 EGFR 诱导的 AKT/mTOR 的激活,并使肿瘤细胞对 EGFR 抑制剂更敏感[19]。在外阴和舌 SCC 细胞中,采用体外多种实验方法证实,CD109 可与 EGFR 相互作用,并通过稳定 EGFR 水平和调控 EGFR/AKT 信号通路等方式支持鳞状细胞癌的细胞干性和上皮形态[20]。在宫颈癌组织芯片和宫颈癌细胞系中,也证实 CD109 可通过激活 EGFR/STAT3 信号通路介导宫颈肿瘤的发生和侵袭[21]。

4. CD109 的临床应用潜力

2021 年国外学者首次通过 meta 分析得出,肿瘤患者 CD109 高表达与不同肿瘤的预后存在不同相关性,为 CD109 作为癌症患者预后的生物标志物提供证据[22]。减少 CD109 的表达可抑制促炎症因子的产生、细胞迁移、侵袭和破骨细胞分化潜能[23],所以抗 CD109 治疗或可阻止正常组织向肿瘤组织的分化过程。CD109 最早在造血肿瘤干细胞 KG1a 细胞系中发现[3],除了造血系统外,CD109 还表达于呼吸,神经,消化和泌尿等系统中。CD109 的表达在不同类型肿瘤中存在异质性。通过组织芯片及临床病理学样本,利用免疫组化、qRT-PCR, WesternBlot 和免疫荧光等技术分析发现,CD109 在皮肤、食管、胆囊、口腔和阴茎等部位的鳞状细胞癌的癌细胞中表达量增高,且与肿瘤分级呈负相关[4]。高表达 CD109 也与肺腺癌的(LAC)进展、远处转移和预后不良呈显著正相关[24],肺腺癌组织芯片免疫组织化学染色结果显示,转移性 LAC 中 CD109 表达量比非转移性 LAC 中表达量显著增强[16]。CD109 的表达与血液系统密切相关,免疫组化分析发现 CD109 表达水平虽然与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)总生存期无关,但 CD109 大量表达与预后差及低于一年的生存率密切相关,所以 CD109 可作为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤高危患者的公认生物标志分子[25]。多参数流式细胞术(MFC)发现,CD109 在初发 AML 患者中的表达存在异质性并且与 AML 患者的不良预后有关[26]。急性淋巴性白血病(ALL)患者的不同细胞系中亦发现 CD109 的表达存在差异性,在 B-ALL 细胞系 Nalm6 中,CD109 能够促进肿瘤细胞的增殖,在初发及复发 ALL 患者中 CD109 均有不同程度的上调,提示 CD109 可能与 ALL 的发病有关[5]。

Yukihiro Shiraki [27]等人通过对人脑胶质瘤组织的临床病理和全基因组测序分析发现,CD109 分散在胶质瘤组织的血管周围的脑胶质瘤干细胞(BCSTs)中表达,并与胶质瘤分级呈正相关。并且通过基因工程小鼠模型证实,CD109 阳性的 BCSTs 更具有耐替莫唑胺的特性,随后,Fiilppu P [13]等人证实在恶性胶质瘤干细胞(GSCs)中,CD109 可与 IL-6 受体糖蛋白 130 (GP130)结合,激活 IL-6/STAT3 通路,进而增强 GSCs 的增殖水平和耐药性,为 CD109 在调控胶质瘤化疗抵抗性中的作用又添证据。CD109 阳性细胞具有克隆原性、肿瘤引发性和抗辐射特性,CD109 受到抑制时,这些表型也随之减少[21] [28],不仅仅在胶质瘤中,在卵巢上皮癌(OEC)和乳腺癌患者中,也同样发现 CD109 与患者化疗抵抗性、肿瘤复发转

移和总生存期相关[29]。以上结果充分提示, CD109 可以作为提高肿瘤化疗敏感性的治疗靶点。

外泌体是从各种类型的细胞中释放出来的直径为 50~100 纳米的膜囊[30] [31], 外泌体不仅保含有蛋白质、mRNAs 和 miRNAs, 还可以转运到周围的细胞, 进行物质传递, 是很多癌症重要的非侵入性生物标志物[32], CD109 可以被 furinase 切割成两种形式, 一种是 180 kDa 分泌型, 另一种是 25 kDa 膜附着型, 180 kDa-分泌型可以从细胞表面释放到培养基中, 分泌型 CD109 是调控 TGF- β 信号通路必不可少的中介[33], 随后, Sakakura H [30]团队又通过质谱, 免疫共沉淀及电镜定位等技术, 在 293 细胞中证实 CD109 是一种外泌体蛋白。使用等压标记相对和绝对定量(iTRAQ)标记分离外泌体, 结合 2D-LC-MS/MS 对外泌体蛋白进行了定量蛋白质组学发现, CD109 是脂肪干细胞来源的外泌体标志蛋白[34]。Wiebke Lückstädt [35]等人通过构建 CD109 过表达细胞模型, 也证明了分泌形式的 CD109 同样具有生物学活性[8]。PRSS3 分泌到细胞外后可裂解细胞膜蛋白 CD109, 产生功能活性片段 tCD109 [9]。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 56 例头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)患者术后 112 份血清 CD109 的水平, 并用多元回归分析发现, 血清 CD109 水平与淋巴结转移状态显著相关, Pearman 秩和相关分析显示, 术前血清 CD109 水平更高的患者, 总体生存率和无复发生存率明显低于其他患者, 所以血清中的 CD109 也可能是一种新的涉及淋巴结转移的 HNSCC 预后指标[36]。

5. 结论与展望

近年来, 一些研究已经证实 CD109 在各种肿瘤中高表达, 且与患者不良预后和生存期缩短相关, 包括 TGF β 、JAK-STAT3、YAP/TAZ 和 EGFR/AKT/mTOR 通路在内的多种信号通路可作为干扰 CD109 的治疗靶点。CD109 是可以直接特异性结合抗体或酶的膜蛋白, 又是可以被运载体识别的分泌蛋白, 提示 CD109 可作为与患者生存率降低相关的诊断标记物和有效的肿瘤治疗靶点的可能性。但组织和血清中 CD109 与不同肿瘤患者预后的关系, 还需要更多的临床样本进行进一步证实。鉴于 CD109 与肿瘤耐药相关, 外泌体 CD109 是否是肿瘤新的免疫治疗靶点还有待进一步研究。总之, CD109 是极具研究前景的生物分子, 但其在癌症发病机制中的具体作用仍需深入探究。因此, 针对 CD109 的治疗必须在临床实践仔细评估风险后予以考虑。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

基金项目

山东省中医药科技项目(Q-2022135);
高层次科研项目培育计划项目(JYGC2022 FKJ002)。

参考文献

- [1] Lin, M., Sutherland, D.R., Horsfall, W., et al. (2002) Cell Surface Antigen CD109 Is a Novel Member of the α_2 Macroglobulin/C3, C4, C5 Family of Thioester-Containing Proteins. *Blood*, **99**, 1683-1691. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.5.1683>
- [2] 刘慧玲, 刘欣, 李庆伟. 白细胞分化抗原 CD109 研究进展[C]//中国生理学会比较生理学专业委员会, 中国生理学会. “基因、进化与生理功能多样性”海内外学术研讨会暨中国生理学会第七届比较生理学学术会议论文摘要. 大连: 《生理通讯》编辑部, 2009: 106.
- [3] Qi, R., Dong, F., Liu, Q., et al. (2018) CD109 and Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **16**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1461-3>
- [4] 董凤云. 双氢青蒿素和重金属镉对血管内皮细胞作用机制的研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2018.
- [5] 陈仪. CD109 在急性淋巴细胞白血病中的表达及作用研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2021.

- [6] Mii, S., Enomoto, A., Shiraki, Y., *et al.* (2019) CD109: A Multifunctional GPI-Anchored Protein with Key Roles in Tumor Progression and Physiological Homeostasis. *Pathology International*, **69**, 249-259. <https://doi.org/10.1111/pin.12798>
- [7] Zhou, S., Da Silva, S.D., Siegel, P.M., *et al.* (2019) CD109 Acts as a Gatekeeper of the Epithelial Trait by Suppressing Epithelial to Mesenchymal Transition in Squamous Cell Carcinoma Cells *in vitro*. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 16317. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50694-z>
- [8] Zhang, J.M., Murakumo, Y., Hagiwara, S., *et al.* (2015) CD109 Attenuates TGF-Betal Signaling and Enhances EGF Signaling in SK-MG-1 Human Glioblastoma Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **459**, 252-258. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.093>
- [9] 王珺. CD109 在胰腺癌发生发展中的作用[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [10] Taki, T., Shiraki, Y., Enomoto, A., *et al.* (2020) CD109 Regulates *in vivo* Tumor Invasion in Lung Adenocarcinoma through TGF-Beta Signaling. *Cancer Science*, **111**, 4616-4628. <https://doi.org/10.1111/cas.14673>
- [11] Tsai, Y.L., Ha, D.P., Zhao, H., *et al.* (2018) Endoplasmic Reticulum Stress Activates SRC, Relocating Chaperones to the Cell Surface Where GRP78/CD109 Blocks TGF-Beta Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, E4245-E4254. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714866115>
- [12] Vorstenbosch, J., Nguyen, C.M., Zhou, S., *et al.* (2017) Overexpression of CD109 in the Epidermis Differentially Regulates ALK1 versus ALK5 Signaling and Modulates Extracellular Matrix Synthesis in the Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 641-649. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.09.039>
- [13] Filppu, P., Tanjore Ramanathan, J., Granberg, K.J., *et al.* (2021) CD109-GP130 Interaction Drives Glioblastoma Stem Cell Plasticity and Chemoresistance through STAT3 Activity. *JCI Insight*, **6**, e141486. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141486>
- [14] Chuang, C.H., Greenside, P.G., Rogers, Z.N., *et al.* (2017) Molecular Definition of a Metastatic Lung Cancer State Reveals a Targetable CD109-Janus Kinase-Stat Axis. *Nature Medicine*, **23**, 291-300. <https://doi.org/10.1038/nm.4285>
- [15] 侯德强, 白宁, 魏子程, 等. CD109 对口腔鳞状细胞癌细胞恶性生物学行为影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(20): 1533-1540. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2021.20.04>
- [16] 亓瑞霞. CD109 在肺腺癌转移进程中的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东第一医科大学, 2019.
- [17] 黄丽娟, 李芳, 舒超, 等. CD109、STAT3 在宫颈鳞状细胞癌中的表达及其与 HPV 感染的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(14): 1966-1969, 1974.
- [18] Joshi, A., Zanwar, S., Noronha, V., *et al.* (2017) EGFR Mutation in Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Does It Carry the Same Connotation as in Adenocarcinomas? *OncoTargets and Therapy*, **10**, 1859-1863. <https://doi.org/10.2147/OTT.S125397>
- [19] Lee, K.Y., Shueng, P.W., Chou, C.M., *et al.* (2020) Elevation of CD109 Promotes Metastasis and Drug Resistance in Lung Cancer via Activation of EGFR-AKT-mTOR Signaling. *Cancer Science*, **111**, 1652-1662. <https://doi.org/10.1111/cas.14373>
- [20] Zhou, S., Hassan, A., Kungyal, T., *et al.* (2022) CD109 Is a Critical Determinant of EGFR Expression and Signaling, and Tumorigenicity in Squamous Cell Carcinoma Cells. *Cancers*, **14**, Article 3672. <https://doi.org/10.3390/cancers14153672>
- [21] Mo, X.T., Leung, T.H., Tang, H.W., *et al.* (2020) CD109 Mediates Tumorigenicity and Cancer Aggressiveness via Regulation of EGFR and STAT3 Signalling in Cervical Squamous Cell Carcinoma. *British Journal of Cancer*, **123**, 833-843. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0922-7>
- [22] Koh, H.M., Lee, H.J. and Kim, D.C. (2021) Usefulness of CD109 Expression as a Prognostic Biomarker in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e25006. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025006>
- [23] Song, G., Feng, T., Zhao, R., *et al.* (2019) CD109 Regulates the Inflammatory Response and Is Required for the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 1632-1641. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215473>
- [24] 商同瑶. 肺腺癌细胞分泌的 CD109 对淋巴管内皮细胞的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2021.
- [25] Yokoyama, M., Ichinoe, M., Okina, S., *et al.* (2017) CD109, a Negative Regulator of TGF-Beta Signaling, Is a Putative Risk Marker in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Hematology*, **105**, 614-622. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2173-1>
- [26] 王丽霞. CD109 在初发 AML 中的表达及临床特征分析[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [27] Shiraki, Y., Mii, S., Enomoto, A., *et al.* (2017) Significance of Perivascular Tumour Cells Defined by CD109 Express-

- sion in Progression of Glioma. *The Journal of Pathology*, **243**, 468-480. <https://doi.org/10.1002/path.4981>
- [28] Minata, M., Audia, A., Shi, J., *et al.* (2019) Phenotypic Plasticity of Invasive Edge Glioma Stem-Like Cells in Response to Ionizing Radiation. *Cell Reports*, **26**, 1893-1905.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.076>
- [29] Kim, S.Y., Choi, K.U., Hwang, C., *et al.* (2019) Prognostic Significance of CD109 Expression in Patients with Ovarian Epithelial Cancer. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, **53**, 244-252. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.04.16>
- [30] Sakakura, H., Mii, S., Hagiwara, S., *et al.* (2016) CD109 Is a Component of Exosome Secreted from Cultured Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **469**, 816-822. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.12.063>
- [31] Yamamoto, M., Harada, Y., Suzuki, T., *et al.* (2019) Application of High-Mannose-Type Glycan-Specific Lectin from *Oscillatoria Agardhii* for Affinity Isolation of Tumor-Derived Extracellular Vesicles. *Analytical Biochemistry*, **580**, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2019.06.001>
- [32] Halvaei, S., Daryani, S., Eslami, S.Z., *et al.* (2018) Exosomes in Cancer Liquid Biopsy: A Focus on Breast Cancer. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, **10**, 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.11.014>
- [33] Hagiwara, S., Murakumo, Y., Mii, S., *et al.* (2010) Processing of CD109 by Furin and Its Role in the Regulation of TGF- β Signaling. *Oncogene*, **29**, 2181-2191. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.506>
- [34] Huang, L.H., Rau, C.S., Wu, S.C., *et al.* (2021) Identification and Characterization of hADSC-Derived Exosome Proteins from Different Isolation Methods. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 7436-7450. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16775>
- [35] Luckstadt, W., Bub, S., Koudelka, T., *et al.* (2021) Cell Surface Processing of CD109 by Meprin Beta Leads to the Release of Soluble Fragments and Reduced Expression on Extracellular Vesicles. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 622390. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.622390>
- [36] Hagiwara, S., Sasaki, E., Hasegawa, Y., *et al.* (2021) Serum CD109 Levels Reflect the Node Metastasis Status in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Medicine*, **10**, 1335-1346. <https://doi.org/10.1002/cam4.3737>