

## РОЛЬ ГЕНА CD24 У РОЗВИТКУ ПУХЛИН РІЗНИХ ОРГАНІВ ТА ШЛЯХИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

**Ключові слова:** CD24, молекула адгезії, інвазія, метастазування, стовбурові клітини пухлин.

*Узагальнено дані доступної літератури про молекулярний маркер адгезії CD24, який відіграє важливу роль у швидкості росту та агресивності перебігу новоутворень різного генезу. Показано особливості будови та функції CD24 у клітині. Охарактеризовано CD24 як потенційний маркер стовбурової клітини пухлин. Порівняно з іншими маркерами поверхні клітин, зокрема CD44 та CD133, відзначено переважно гетерогенний характер експресії CD24. Надекспресія гена CD24 здійснюється в основному в клітинах гемопоетичної системи, де йому належить важлива роль у виборі та мутації клітини й дозріванні під час гемопоезу. Підкреслено необхідність дослідження генного поліморфізму CD24 як порівняно нового прогностичного фактора для ідентифікації злоякісних новоутворень. CD24 відведено подвійну роль у метаболічних процесах клітини, в канцерогенезі та виникненні метастазів. Експресують CD24 клітини різних пухлин, зокрема раку молочної залози, легені, передміхурової залози, підшлункової залози, карциноми нирки, яєчника та деякі інші. На особливу увагу заслуговує явище надекспресії CD24 у клітинах гліоми А. Дослідження CD24 є важливими і необхідними для повноцінної характеристики інвазивного та метастатичного фенотипів пухлинних клітин, а також для розробки нових терапевтичних підходів, зокрема з використанням антитіл.*

### ВСТУП

Велику увагу в молекулярно-генетичних дослідженнях нині приділяють вивченню як комбінації, так і окремих молекулярних маркерів пухлинного росту. Багато дослідників схиляються до думки, що у процесах клітинно-клітинних взаємодій, регуляції проліферації й адгезії задіяна така молекула поверхні клітин із функціями онкобілка, як CD24 [1]. Встановлено його високу експресію (від 45 до 85%) у пухлинних клітинах яєчника, молочної залози, шлунка, передміхурової залози, підшлункової залози, а також його значення у злоякісній трансформації клітин і рості новоутворень; проте його сигнальні шляхи остаточно не визначені [2]. CD24 ідентифікований 30 років тому. Відтоді його екстенсивно використовували в ролі маркера для диференціювання гемопоетичних і нейронних клітин, додатково до маркерів стовбурових пухлинних клітин [3]. Наразі відомо, що CD24 є глікозилітованим білком поверхні клітин (glycosylphosphatidylinositol-anchored protein), який, очевидно, експресується у стовбурових пухлинних клітинах (cancer stem cell — CSC) і характеризується надекспресією в злоякісно трансформованих клітинах [4]. Однак важлива роль CD24 у розвитку новоутворень багатьох органів залишається недостатньо вивченою.

Так, відомо, що гіперекспресію CD24 виявляють у клітинах гліоми *in vitro* та *in vivo*. Гліоми нині є найпоширенішим типом первинних пухлин центральної нервової системи і мають тенденцію до вторгнення в навколишню мозкову тканину. Незважаючи на те що вдалося досягти великого прогресу

у хірургічних, променевих і хіміотерапевтичних методах лікування хворих з гліомами, спрогнозувати розвиток цієї пухлини поки що неможливо. Особливо це стосується гліобластоми головного мозку, яка вкорочує тривалість життя до 10–12 міс після встановлення діагнозу. Так, в 1999 р. V. Senner та співавтори [5] дослідили вплив CD24 на ріст гліом *in vitro* та *in vivo*. Вони виявили гіперекспресію CD24 у клітинах мультиформної гліобластоми людини за допомогою імуногістохімічного аналізу. Однак кореляція експресії онкогена з клініко-патологічними параметрами гліом та його прогностичне значення залишаються певною мірою невідомими.

Багато даних сьогодні підтверджують, що CD24 є важливим прогностичним маркером злоякісного процесу та промотором розвитку метастазів. Експресія CD24 тісно пов'язана з клітинною гетерогенністю і пухлинною прогресією новоутворень. Такі властивості цієї поверхневої молекули пояснюються тим, що вона є лігандом Р-селектину тромбоцитів і ендотелію [6].

У цілому, ідентифікація та використання біомаркерів поверхні клітин дозволили зробити великий крок уперед у вивченні ключових питань онкології. Тому дослідження змін адгезійних властивостей клітин при розвитку пухлин та участь у них онкогена CD24 привертають все більше уваги.

### ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ТА ФУНКЦІЇ CD24 У КЛІТИНІ

Мембранний білок CD24 складається з 31 амінокислоти у людей та 27 — у мишей. Методом гі-

бридизації *in situ* було визначено його локалізацію на хромосомі 6q21 [7]. Для структури CD24 людини характерна наявність мультисайтів N- або O-глікозилювання, а також додаткових сайтів серину і залишків треоніну, що робить його подібним до молекули муцину. Слід зазначити, що білок CD24, ізольований від різних тканин або типів клітин, має різну молекулярну масу — у межах від 20 до 70 кДа. Це демонструє високу варіабельність гена в різних типах клітин [8]. CD24 здатний підтримувати адгезію нейтрофілів або моноцитів до активованих ендотеліальних клітин або тромбін-активованих тромбоцитів, які експресують P-селектин. Таким чином, пухлинні клітини, завдяки експресії CD24, можуть поширюватися швидше з огляду на їх здатність формувати тромби з активованими тромбоцитами або поєднуватися з ендотеліальними клітинами у кров'яному руслі. Взаємодія пухлинних клітин із P-селектином через CD24 може бути важливим шляхом адгезії при утворенні метастазів [9, 10]. Крім того, експресія CD24 опосередковано стимулює клітинну адгезію до фібронектину, колагену I, колагену IV типу і ламініну шляхом активації  $\alpha 3\beta 1$ - і  $\alpha 4\beta 1$ -інтегринів [11, 12].

У тканинах людини в нормі CD24 експресується попередниками В-лімфоцитів, нейтрофілами, нейронними клітинами та певними епітеліальними клітинами. Найчастіше CD24 характеризується високою експресією у солідних пухлинах людини та асоційований з несприятливим прогнозом [4]. Однак експресія і функція CD24 у злоякісних клітинах людини ще не отримали остаточного пояснення. Є докази, що в карциномах людини експресія CD24, пов'язана з несприятливим прогнозом, може призводити до метастазування пухлинних клітин [6]. Білок CD24 також експресується в кератиноцитах, ниркових трубках, у мозку та в клітинах підшлункової залози [13]. Проведені дослідження показали, що CD24 є цільовим геном для транскрипційного фактора tGLI1 (truncated glioma-associated oncogene homolog 1) у клітинах гліобластоми та раку молочної залози [14, 15].

Цікавим є той факт, що CD24, як жодна інша трансмембранна молекула, забезпечений сигнальною здатністю. Завдяки GPI-anchor CD24 обмежений виключно ліпідними ділянками мембрани (detergent-resistant membrane domains — DRM) [16]. Ці мембранні мікроділянки розглядаються як важливі сигнальні платформи [17]. Сигнальні молекули, такі як Src-родина протеїн-тирозинових кіназ, G-протеїни, GPI-anchor рецептори, такі як CD24, розташовані в протилежних місцях (leaflets) одних і тих самих збагачених сфінголіпідом мікроділянках. Дійсно, відзначено фізичну взаємодію CD24 з членами родини Src-кіназ, виявлену в ліпідних шарах [18]. Ці молекулярні асоціації, можливо, забезпечують здатність CD24 до передачі сигналів, але вони недостатньо досліджені. N. Bretz та співавтори [19] надали переконливі свідчення того, що CD24

здатний регулювати інвазію клітини через TFPI-2 (tissue factor pathway inhibitor-2), а також передбачає активну участь деяких членів Src-родини протеїн-тирозинових кіназ у цьому процесі. Зокрема, гіперекспресія CD24 у клітинах A125 призводить до зменшення експресії TFPI-2 — інгібітора позаклітинної матричної деградації, яка може заблокувати формування метастазів та інвазію пухлинних клітин. Виснаження CD24 у злоякісних пухлинах може забезпечити нову можливість втручання у розвиток пухлини.

Відомо, що в нейтрофілах крові в нормі лігування CD24 індукує загибель цих клітин через деполіаризацію мітохондріальної мембрани і залежність від каспази-3 і каспази-9 та реактивних різновидів кисню (reactive oxygen species). M. Parlato та співавтори [20] здійснили спробу описати розвиток апоптозу в нейтрофілах людини, викликаний поверхневою молекулою CD24. Зокрема, такі цитокіни, як TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  і GM-CSF, які активують експресію CD24 *in vitro*, передують появі нового CD16/CD24 у культурах нейтрофілів. Також відмічено, що експресія CD24 (як мРНК, так і білка) значно пригнічена в нейтрофілах, отриманих від хворих із сепсисом.

Від CD24 залежить локалізація  $\beta 1$ -інтегринів у щільному ліпідному трансмембранному шарі клітини. Інтегрини, як відомо, є гетеродимерами, залученими в клітинну адгезію, трансендотеліальне переміщення і процеси інвазії. С.Т. Mierke та співавтори [21] у досліджах на трансфектованих клітинних лініях карциноми легені A125 показали, що CD24 є ключовим гравцем у полегшенні інвазії клітини у тривимірне волокно колагенової матриці через регуляцію локалізації субодиниці  $\beta 1$ -інтегрину. Також було показано, що підвищення експресії CD24 призводить до збільшення стискуючих сил, які допомагають клітині перебороти стеричні перешкоди екстрацелюлярного матриксу (extracellular matrix — ECM). Шляхи трансдукції сигналу, які з'єднують адгезію зі стискуючими силами та інвазією клітини, все ще невловимі, хоча важливі компоненти вивчені, зокрема активація  $\alpha 5\beta 1$ -інтегринів лігандами ECM [22, 23], формування центральної адгезії після активації інтегрину [24] та зв'язок між центральною адгезією і стискуючими силами [22, 25, 26], а також між стискуючими силами і тривимірною інвазією клітини [27, 28].

Можна сказати, що рецептор CD24 зумовлює агресивність клітин раку, сприяючи передачі та генерації сили тиску, а підвищена в різних типах пухлин експресія CD24 пов'язана зі збільшенням формування метастазів.

### РОЛЬ ГЕТЕРОГЕННОГО ХАРАКТЕРУ ЕКСПРЕСІЇ ТА ПОЛІМОРФІЗМУ CD24 У РОЗВИТКУ ПУХЛИН

Відомо, що варіабельність клінічного перебігу захворювання пов'язана як з етіопатогенезом новоутворень, так і більш пізніми змінами експресії ге-

нів і молекулярним фенотипом пухлинних клітин, з якими, у свою чергу, пов'язують між- та інтрапухлинну гетерогенність останніх. Так, клініко-патологічні дослідження, проведені N. Fujikuni та співавторами [29], показали, що експресія CD24, індукована гіпоксією, корелювала з пізніми стадіями, агресивністю та метастазуванням у лімфатичні вузли раку шлунка. Механізми, за якими гіпоксія індукує експресію CD24, можуть бути потенційною терапевтичною цілью в дослідженнях раку шлунка. Авторами відмічено також, що ракові клітини шлунка *in vitro* показують гетерогенний характер експресії CD24, тоді як деякі інші маркери поверхні клітин, зокрема CD44 і CD133, — гомогенний. Таким чином, CD24 є прийнятним маркером для визначення гетерогенності й агресивності ракових клітин.

Цей глікопротеїн поверхневої мембрани клітин утворює групу разом з такими класичними маркерами стовбурових клітин, як CD44, CD133 і CD117. Клітини з імунофенотипом CD44/CD24 проявляють велику різноманітність у складі ракових утворень людини. E. Myloni та співавтори [30] у хворих на рак молочної залози показали кореляцію між CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> імунофенотипом та відсутністю метастазування у лімфатичні вузли при низькодиференційованих пухлинах. Однак ці дані не узгоджуються з результатами B.K. Abraham та співавторів [31], які припустили асоціацію між CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> імунофенотипом та наявністю віддалених метастазів. Результати *in vitro* показали, що у клітин раку молочної залози зі здатністю до метастазування в лімфатичні вузли та експресією CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> була вища здатність до виживання і росту в несприятливому навколишньому середовищі [32]. A. Giatromanolaki та співавтори [33] виявили, що у хворих на рак молочної залози з CD44<sup>-</sup>/CD24<sup>-</sup> клітинами 5-річна виживаність була гіршою. S.V. Chekhun та співавтори [34] на клітинних лініях раку молочної залози продемонстрували інтра- та міжпухлинну гетерогенність CD24 і CD44.

Взаємозв'язок між CD24 SNPs (single nucleotide polymorphisms) та ризиком розвитку раку вивчали за допомогою метааналізу доступних для дослідження чутливості CD24 rs52812045 і rs3838646. Отримані S. Yan та співавторами [35] результати свідчать, що не було ідентифіковано ніяких асоціацій з жодним із SNPs CD24 і ризиком розвитку раку. Цікавим є встановлений авторами досліджень факт захисної функції CD24 rs3838646 поліморфізму при ризикі виникнення раку молочної залози, який потребує більш детального вивчення. J.H. Lee та співавтори [36] на основі метааналізу показали, що CD24 може сприяти розвитку і прогресуванню раку молочної залози, яєчника та сечового міхура.

Значну увагу недавно отримали ідентифікація туморогенних клітин раку молочної залози людини та їх використання з метою лікування. G. Pergone та співавтори [37] проаналізували 56 зразків раку молочної залози за допомогою імунофлуоресценції та

конфокальної мікроскопії. Результати порівнювали, використовуючи протокову цитометрію, щоб визначити кореляцію між кількістю і розподілом CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> популяції та клініко-патологічними особливостями. Показано, що клітини карциноми мають чотири різні субпопуляції, які різняться характером експресії CD44 і CD24. Це не пов'язано з розміром пухлини і статусом регіонарних лімфатичних вузлів, рівнем диференціювання пухлин проліферативним індексом.

Дані, отримані D.F. Soave та співавторами [38], свідчать, що співвідношення CD44 і CD24 може відігравати важливу роль у клініко-патологічних особливостях імунофенотипу CD44<sup>+</sup>/CD24 та є найпоширенішим у пухлинах слинних залоз (52,2%). Встановлено також, що CD24 корелює з пізньою стадією розвитку пухлин. Наявність кореляції між експресією CD24 і повним виживанням не зафіксовано. V. Lisiansky та співавтори [39] методом рестрикційного аналізу RFLP (restriction fragment length polymorphism) з використанням ферментів рестрикції BstX1, Bsr1, Mfe1 і BstU1 провели оцінку поліморфізмів CD24: C170T (rs8734), TG1527del (rs3838646), A1626G (rs1058881) і A1056G (rs1058818). Ідеєю таких досліджень стало припущення асоціації SNPs у гені CD24 з розвитком аутоімунних захворювань. Вивчали такі запальні хвороби кишечника, як виразковий коліт і хвороба Крона. Як з'ясувалося, CD24/C170T поліморфізм тісно пов'язаний з ризиком виникнення запальних захворювань кишечника. A1626G і A1056G SNPs можуть бути асоційовані лише з ризиком виразкового коліту. Ці результати дозволили авторам запропонувати CD24 у ролі нового генетичного фактора чутливості для прогнозування розвитку запальних хвороб кишечника та наступних терапевтичних заходів. A.D. Gracz та співавтори [40] запропонували використати CD24 і CD44 для отримання «факультативних» ізолятів з епітеліальних стовбурових клітин кишечника (intestinal epithelial stem cell — IESC) людини. Проведені дослідження продемонстрували, що група генів CD24 і CD44 диференційовано експресується через додатні «активні» стовбурові клітини *LGR5*, так само, як через додатні «факультативні» стовбурові клітини *HOPX*. Як відомо, *LGR5* був першим валідованим біомаркером IESC, який експресували в клітинній культурі мишей (crypt base columnar cells — CBCs) [41]. Подальші дослідження продемонстрували вторинну, «запасну» популяцію IESC мишей, відмічену як *Bmi1*, *Hopx*, *mTert* и *Lrig* [42–45]. На основі флуоресцентного аналізу автори показали суттєву різницю в насиченні *LGR5* (CD24<sup>-</sup>/CD44<sup>+</sup>) клітин і *HOPX* (CD24<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>) клітин для аналізу експресії генів. Однак необхідно продовжити роботу з вивчення CD24<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup> популяцій у пухлинах людини і визначити, чи подібні вони до запропонованих «факультативних» IESC, визначених у моделях мишей.

Генний поліморфізм *CD24* може бути новим прогностичним фактором у хворих на рак стравоходу. Е. Sadot та співавтори [46] використовували RFLP-аналіз для визначення поліморфізму *CD24* у кодуючій ділянці *CD24*, яка призводить до заміни амінокислоти Ala на Val. Встановлено, що частота утворення метастазів у 7 або більше регіонарних лімфатичних вузлах була помітно вищою у хворих — носіїв різновиду поліморфізму порівняно з пацієнтами без неї (66 і 2% відповідно). При цьому не виявлено жодної різниці між групами стосовно віку, статі, локалізації пухлини та інших гістологічних особливостей пухлини.

Таким чином, молекула клітинної адгезії *CD24* як маркер стовбурових клітин, з якими пов'язане прогресування пухлинного росту, робить внесок у гетерогенність клітинного складу пухлин.

### CD24 ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР У ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ

J. Tang та співавтори [47] дослідили характер експресії та значення *CD24* у розвитку остеогенної саркоми людини. Рівні експресії *CD24* мРНК і білка детектували такими методами, як полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (reverse transcription polymerase chain reaction — RT-PCR) та вестерн-блот аналіз (Western blot assay — WBA), використовуючи 30 пар остеогенної саркоми і незлоякісних кісткових тканин. Імуногістохімічними методами проаналізували асоціацію експресії *CD24* у 166 зразках тканини остеогенної саркоми з клініко-патологічними факторами та виживаністю пацієнтів. Показано, що рівні експресії мРНК і білка *CD24* значно вищі у тканинах остеогенної саркоми, ніж у відповідних зразках незлоякісних тканин кісток ( $p < 0,001$ ). Крім того, білок *CD24* був додатньо експресований у 129 із 166 екземплярів остеогенної саркоми (на 77,7%). Відповідні дослідження показали, що у хворих на остеогенну саркому був низький рівень виживання. Це підтверджує той факт, що підвищена експресія *CD24* корелює з агресивністю процесу і наявністю метастазів остеогенної саркоми. Все це дозволяє вважати молекулу *CD24* незалежним прогностичним маркером у пацієнтів з остеогенною саркомою.

Y. Shi та співавтори [48], застосовуючи вищезазнані методи (RT-PCR і WBA), показали також гіперекспресію *CD24* у клітинній лінії плоскоклітинного раку гортані. Роль *CD24* досліджували шляхом виснаження *CD24*, використовуючи маленьку інтерферовану РНК. Мікрмножинну пухлинної тканини зі зразками від 102 пацієнтів застосовували для виявлення експресії *CD24* та ядерного антигену проліферації клітин (PCNA). Виснаження *CD24* забезпечувало зменшення проліферації клітин, переміщення та агресивності їх *in vitro*. Висока експресія *CD24* була пов'язана значною мірою з розміром пухлини і наявністю метастазів у лімфатичних вузлах. Крім

того, у пацієнтів із рецидивами пухлини відзначено вищі рівні білка *CD24*.

Імуногістохімічні дослідження *CD24* та надекспресію Ki-67 у 151 випадку захворювання на плоскоклітинний рак стравоходу А. Sano та співавтори [49] виконали для того, щоб дослідити кореляцію між експресією *CD24* та клініко-патологічними параметрами. Вчені дійшли висновку, що гіперекспресія *CD24* корелює з експресією антигену Ki-67 і є новим незалежним прогностичним маркером для ідентифікації пацієнтів із тяжким прогнозом після лікувальної резекції з приводу карциноми стравоходу.

Результати, отримані X. Cao та співавторами [50], вказують на те, що *CD24* є транскрипційною таргетною молекулою альтернативно з'єданого скороченого tGLI1, але не GLI1 у клітинах раку молочної залози. Це відкриття узгоджується з попередніми результатами на моделях гліобластоми, досягнутими з використанням комбінації мікрмножини (microarray) ДНК і наступної біохімічної ратифікації. Відповідно до проведених спостережень *CD24*, очевидно, залучений у рухливість ракової клітини, інвазію та метастазування [51].

J. Deng та співавтори [52] вперше дослідили клінічне і прогностичне значення експресії *CD24* у гліомах людини. Вивчено 151 екземпляр гліоми. На основі методів HRT-PCR і WBA отримано переконливі докази, що рівні гіперекспресії *CD24* у гені та білку корелюють зі встановленими клініко-патологічними параметрами та несприятливим прогнозом.

*CD24* як молекула клітинної адгезії відповідає за інвазію та утворення метастазів різних типів солідних пухлин. L.W. Huang і C.C. Lee [53] дослідили характер експресії *CD24* у хворих на рак шийки матки. Методами імуногістохімії та мікрмножини тканин встановлено, що експресія *CD24* може виступати маркером для довготривалого виживання у цієї категорії хворих.

J. Li та співавтори [54] вперше продемонстрували кореляцію між експресією *CD24* і перебігом ретинобластоми. Зокрема, за допомогою імуногістохімії та WBA високу експресію *CD24* у клітинах ретинобластоми визначили у більш як половини хворих. Це підтверджує думку авторів про те, що рівень експресії білка може бути пов'язаний із перебігом ретинобластоми, і *CD24* може бути використаний як біомаркер для прогнозу розвитку пухлини у пацієнтів.

J. Zhu та співавтори [55] здійснили перше пряме протеомне порівняння *CD24*<sup>+</sup> клітин аденокарциноми підшлункової залози і *CD24*<sup>-</sup> клітин прилеглої нормальної тканини, які були отримані в ході оперативного втручання. Проведено всебічний протеомний копіювальний аналіз заморожених *CD24*<sup>+</sup> клітин аденокарциноми з використанням методу імунолазерного мікрозахоплення та газової хроматографії в комбінації з мас-спектрометрією і порівняння з *CD24*<sup>-</sup> клітинами, відібраними з сусідніх нормальних тканин. Отримано дані, що свідчать про

роль цього маркера як попередника розвитку раку підшлункової залози.

У свою чергу, Н. J. Wei та співавтори [56] показали гіперекспресію CD24 у клітинних лініях раку підшлункової залози порівняно з нормальними лініями панкреатичних клітин. Встановлено, що CD24 дійсно відіграє важливу роль у розвитку раку підшлункової залози. Цей білок є кандидатом для виявлення стовбурових пухлинних клітин серед клітин аденокарциноми підшлункової залози, які мають здатність до самовідновлення та відтворення потомства відповідних клітин [57]. Незадовільний летальний прогноз існує у тих випадках, коли у клітинах аденокарциноми наявний високий рівень CD24 [58].

К. Kim та співавтори [59] показали, що експресія CD24 є важливим прогностичним фактором, який дозволяє прогнозувати появу віддалених метастазів після операції, хіміотерапії та променевої терапії у хворих на рак жовчних протоків. W. Jiang та співавтори [60] довели, що CD24 може бути поверхневим маркером PDX1-позитивних панкреатичних клітин-попередників. Це дозволяє припустити, що CD24-позитивні клітини можуть диференціюватися у клітини, які виробляють інсулін.

Гіперекспресію CD24 на основі проведених імуногістохімічних досліджень M. Vlkova та співавтори [61] встановили у 78,7% зразків карциноми жовчного міхура. Ця тенденція була пов'язана значною мірою зі зниженим рівнем виживаності хворих ( $p < 0,01$ ). Таким чином, CD24 є важливим маркером злоякісності та несприятливого прогнозу. Крім того, антиген CD24 являє собою привабливу ціль для певних методів лікування з використанням моноклональних антитіл (МкАТ) у пацієнтів із карциномою жовчного міхура з CD24-гіперекспресією, тому виявлення CD24 може стати в нагоді клініцистам при виборі нових молекулярних методів терапії.

### CD24 – ПЕРСПЕКТИВНИЙ БІЛОК ДЛЯ ТЕРАПІЇ АНТИТІЛАМИ

Як відомо, ратифікація цілей антигену є першим кроком у розвитку ефективної терапії антитілами. Сучасні дослідження показують, що CD24 є одним із небагатьох антигенів, які можуть одночасно відповідати всім важливим критеріям цільової (таргетної) молекули. Антигени, задіяні у процесах метастазування пухлин, можна віднести до чотирьох категорій: стовбурова клітина пухлини, епітеліально-мезенхімальний перехід, селекція в досліді *in vivo* і тирозинкіназні рецептори. На основі нових даних на сьогоднішні ідентифіковані деякі кандидати в антигени, які відповідають згаданим категоріям та, що важливо, залучені в молекулярні шляхи та клітинні механізми метастазування. Перш за все, це маркери стовбурових клітин новоутворень з великим потенціалом пухлинного росту [62, 63]. Під другу категорію підпадає втрата епітеліальних і перевага мезенхімальних маркерів під час епітеліально-мезенхімального переходу, що є особливістю агресивнішого

типу злоякісних клітин [64]. По-третє, експерименти з селекції *in vivo* дозволили ідентифікувати генні сигнатури, які відповідають за органо-тканинний тропізм метастазів [65] або метастазування в цілому [66]. Четвертий клас — родина тирозинкіназних рецепторів, важливих для росту пухлини, і МкАТ, які використовуються для лікування при солідних пухлинах [67]. Терапевтичну ефективність антитіл проти антигену CD24 відзначали в преклінічних моделях [68, 69]. Особливо це стосувалося попередження формування метастазів у легенях.

Х. Yao та співавтори [70] дослідили велику групу поверхневих маркерів та ідентифікували CD24 як потенційну таргетну молекулу для злоякісних пухлин плеври, яка задовільняє всі основні критерії ідеальної цілі антитіла (переважно виражена в злоякісних клітинах, але не в нормальному мезотелії); це виявлено в надлишку у  $6,8 \times 10^5$  рецепторів/клітин і було функціонально необхідним для колонізації легень клітинами HT29 (лінія колоректальної аденокарциноми). Дослідження, проведені за допомогою протокової цитофлуориметрії, показали, що CD24<sup>+</sup> клітини відповідають за колонізацію легень HT29. При цьому не виявлено значного росту пухлини, як це помітили в експериментах при підшкірному рості пухлини. Відомо, що деякі гени, важливі для метастазування, фактично не здійснюють такого прямого впливу на ріст пухлини, який відзначають при пухлинах ендотелію [71].

J. Friederichs та співавтори [72] продемонстрували, що CD24 може сприяти метастатичному поширенню як ліганд для молекул адгезії Р-і Е-селектинів, які експресуються на активованих тромбоцитах та ендотеліальних клітинах. Цікаво, що гіпоксія і перенасичення киснем можуть викликати експресію Р-селектину в ендотеліальних клітинах [73], який здатний сприяти наступній взаємодії раково-ендотеліальних клітин. Інгібування CD24 МкАТ або siRNAs, на думку E. Sagiv та співавторів [68], сповільнює ріст пухлини і розвиток метастазів раку товстого кишечника, підшлункової залози і сечового міхура. Виснаження CD24 здійснювало більший вплив на життєздатність клітини в умовах гіпоксії, ніж нормоксії клітини. Це дозволяє припустити, що експресія CD24 захищає клітини від гіпоксії і дозволяє їм виживати в несприятливих умовах. Як відомо, гіпоксія є характерною рисою більшості злоякісних новоутворень і тісно пов'язана не лише з ростом пухлин, а і з метастазуванням та резистентністю до лікування [74, 75]. Цікаво, що збільшення CD24 мРНК при нормоксії після HIF-1 $\alpha$  (oncogenic transcription factor-1 $\alpha$ ) трансгенної трансфекції було вищим, ніж те, що спостерігали в контролі трансфєкованої клітини, в умовах гіпоксії. За контрастом рівні білка CD24 були подібними, незважаючи на вищий рівень HIF-1 $\alpha$  в HIF-1 $\alpha$  трансгенно трансфєкованої клітини. Це дозволяє припустити, що рівнями білка CD24 керують інші фактори, або існують додаткові обмежувальні по-

середники синтезу білка. S.B. Scheureg та співавтори [76] повідомили, що *CD24* є одним з 65 генів, мРНК яких зростає в умовах гіпоксії. Однак невідомо, пов'язано це з транскрипційним ефектом чи з іншими механізмами.

D.J. Pinato та співавтори [77] показали специфічність імуномаркера *CD24* при встановленні діагнозу метастатичної аденокарциноми легені. Зокрема, експресія цього білка переважала у 57 із 65 випадків порівняно з 9 із 69 при злоякісній мезотеліомі.

Ефекти пригнічення *CD24*, використовуючи МкАТ або маленьку інтерферовану РНК (small interfering RNA) в досліджах *in vitro* та *in vivo*, вивчали E. Sagiv та співавтори [68]. Шляхом проведення WBA було показано, що МкАТ до *CD24* викликають дерегуляцію білка *CD24* через лізосомальну деградацію. Ріст пухлини був значно меншим у мишей, яким вводили МкАТ. Стійкого інгібування росту ліній ракової клітини досягли дерегуляцією експресії *CD24*, використовуючи коротку шпильку РНК (short hairpin RNA — shRNA). Отримані клони поширювалися повільніше і досягли нижчого рівня насиченості та рухливості. І, нарешті, дерегуляція *CD24* затримувала ріст ліній ракових клітин людини у голих мишей. Аналіз мікромножини показав подібні зміни експресії гена, коли суб'єктами були МкАТ до *CD24* або shRNA.

Таким чином, онкоген *CD24*, який здатний до гіперекспресії в процесах раннього канцерогенезу, є потенційною таргетною молекулою для раннього попередження і лікування при раку за допомогою антитіл.

## ВИСНОВКИ

Експериментальні дослідження, проведені протягом останнього десятиліття, дають вагомі докази участі *CD24* в рості, адгезії, міграції, інвазії та метастатичному поширенні пухлини. За останніми припущеннями, *CD24* є маркером для стовбурових клітин пухлин, хоча це і потребує підтвердження подальшими інтенсивними дослідженнями. Механізми, за якими *CD24* здатний відрегулювати клітинні функції, значною мірою невідомі.

Експресія *CD24* при фізіологічних умовах обмежена кількома типами клітин. Але цей білок експресують багато різних пухлин. Сучасні дослідження констатують гіперекспресію *CD24* при таких захворюваннях людини, як рак легені, хоріокарцинома, холангіокарцинома, гліома, рак підшлункової залози, передміхурової залози, карциноми нирки та яєчника, рак молочної залози, В-клітинні лімфоми і первинні нейроендокринні пухлини. Гіперекспресію *CD24* відзначають у 90% колоректальних пухлин на досить ранній стадії у багатоступеневому процесі канцерогенезу. І таку підвищену надекспресію зазвичай пов'язують також із більш агресивним курсом лікування [36].

Нині продовжується вивчення того, які поверхневі антигени можуть бути експресовані на кліти-

нах найбільш поширених пухлин. Їх ідентифікація в солідних новоутвореннях є важливою для подальшої терапії антитілами. Вивчення таких вагомих критеріїв, як насиченість антигеном, специфічність та функціональна значущість допоможуть виявляти потенційно корисні маркери пухлинних клітин. Не вивченим до кінця залишається питання можливості застосування тих самих антитіл до пухлинних клітин метастазів, які відокремлені від основного місця і часто володіють більшим туморогенним потенціалом, ніж клітини первинного новоутворення. Туморогенність пухлинних клітин, зумовлена їх фенотипічним і функціональним поліморфізмом, може бути також причиною різної експресії *CD24* у первинному новоутворенні та метастазах.

Механізм, який лежить в основі *CD24*-полегшеної рухливості ракової клітини та інвазії, досі не показаний. Відомо, що *CD24* розташований у щільних шарах ліпідів і відіграє важливу роль у регуляції входження  $\beta 1$ -інтегринів у певну мембранну область.

Наведені в огляді результати клінічних, імуногістохімічних і молекулярно-біологічних досліджень переконують, що *CD24* як маркер і потенційна терапевтична таргетна молекула відіграє важливу роль у дослідженні різних пухлин.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Polishchuk LZ, Riabtseva OD, Lukianova NY, Chekhun VF. The adhesion molecules and their importance in cancer development. *Oncology* 2011; 13 (1): 4–11.
- Sagiv E, Arber N. The novel oncogene *CD24* and its arising role in the carcinogenesis of the GI tract: from research to therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 125–33.
- Overdevest JB, Thomas S, Kristiansen G, et al. *CD24* offers a therapeutic target for control of bladder cancer metastasis based on a requirement for lung colonization. *Cancer Res* 2011; 71 (11): 3802–11.
- Kristiansen G, Sammar M, Altevogt P. Tumour biological aspects of *CD24*, a mucinlike adhesion molecule. *Mol Histol* 2004; 35: 255–62.
- Senner V, Sturm A, Baur I, et al. *CD24* promotes invasion of glioma cells *in vivo*. *Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58 (8): 795–802.
- Lim SC, Oh SH, Lim SC. The role of *CD24* in various human epithelial neoplasias. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 479–86.
- Horiguchi K, Toi M, Horiguchi SI. Predictive value of *CD24* and *CD44* for neoadjuvant chemotherapy response and prognosis in primary breast cancer patients. *J Med Dent Sci* 2010; 57 (2): 165–75.
- Kim HJ, Kim MJ, Ahn SH, et al. Different prognostic significance of *CD24* and *CD44* expression in breast cancer according to hormone receptor status. *Breast* 2011; 20: 78–85.
- Lee HJ, Choe G, Jheon S, et al. *CD24*, a novel cancer biomarker, predicting disease-free survival of non-small cell lung carcinomas: a retrospective study of prognostic factor analysis from the viewpoint of forthcoming (Seventh) new TNM classification. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (5): 649–57.
- Kristiansen G, MacHado E, Bretz N, et al. Molecular and clinical dissection of *CD24* antibody specificity by a comprehensive comparative analysis. *Lab Invest* 2010; 90 (7): 1102–16.
- Wang W, Wang X, Peng L, et al. *CD24*-dependent MAPK pathway activation is required for colorectal cancer cell proliferation. *Cancer Sci* 2010; 101 (1): 112–9.

12. Su D, Deng H, Zhao X, *et al.* Targeting CD24 for treatment of ovarian cancer by short hairpin RNA. *Cytotherapy* 2009; **11** (5): 642–52.
13. Weichert W, Denkert C, Burkhardt M, *et al.* Cytoplasmic CD24 expression in colorectal cancer independently correlates with shortened patient survival. *Clin Cancer Res* 2005; **11** (18): 6574–81.
14. Lo HW, Zhu H, Cao X, *et al.* A novel splice variant of GLI1 that promotes glioblastoma cell migration and invasion. *Cancer Res* 2009; **69** (17): 6790–8.
15. Cao X, Geradts J, Dewhirst MW, *et al.* Upregulation of VEGF-A and CD24 gene expression by the tGLI1 transcription factor contributes to the aggressive behavior of breast cancer cells. *Oncogene* 2011; **31** (1): 104–15. doi:10.1038/onc.2011.219.
16. Runz S, Mierke CT, Joumaa S, *et al.* CD24 induces localization of beta1 integrin to lipid raft domains. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; **365** (1): 35–41.
17. Simons K, Gerl MJ. Revitalizing membrane rafts: new tools and insights. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; **11** (10): 688–99.
18. Stefanova I, Horejsi V, Anstegui IJ, *et al.* GPI-anchored cell-surface molecules complexed to protein tyrosine kinases. *Science* 1991; **254** (5034): 1016–9.
19. Bretz N, Noske A, Keller S, *et al.* CD24 promotes tumor cell invasion by suppressing tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) in a c-Src-dependent fashion. *Clin Exp Metastasis* 2011; **29** (1): 27–38. DOI 10.1007/s10585-011-9426-4.
20. Parlato M, Souza-Fonseca-Guimaraes F, Philippart F, Misset B; Captain Study Group, *et al.* CD24-triggered caspase-dependent apoptosis via mitochondrial membrane depolarization and reactive oxygen species production of human neutrophils is impaired in sepsis. *J Immunol* 2014; **192** (5): 2449–59.
21. Mierke CT, Bretz N, Altevogt P. Contractile forces contribute to increased glycosylphosphatidylinositol-anchored receptor CD24-facilitated cancer cell invasion. *J Biol Chem* 2011; **286** (40): 34858–71.
22. Friedland JC, Lee MH, Boettiger D. Mechanically activated integrin switch controls  $\alpha 5 \beta 1$  function. *Science* 2009; **323**: 642–4.
23. Huvneers S, Truong H, Fässler R, *et al.* Binding of soluble fibronectin to integrin  $\alpha 5 \beta 1$  — link to focal adhesion redistribution and contractile shape. *J Cell Sci* 2008; **121**: 2452–62.
24. BurrIDGE K, Wennerberg K. Rho and Rac take center stage. *Cell* 2004; **116**: 167–79.
25. Balaban NQ, Schwarz US, Riveline D, *et al.* Force and focal adhesion assembly: a close relationship studied using elastic micropatterned substrates. *Nat Cell Biol* 2001; **3** (5): 466–72.
26. Cremers N, Deugnier MA, Sleeman J. Loss of CD24 expression promotes ductal branching in the murine mammary gland. *Cell Mol Life Sci* 2010; **67** (13): 2311–22.
27. Mierke CT, Zitterbart DP, Kollmannsberger P, *et al.* Breakdown of the endothelial barrier function in tumor cell transmigration. *Biophys J* 2008; **94** (7): 2832–46.
28. Cavey M, Lecuit T. Molecular bases of cell-cell junctions stability and dynamics. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; **1** (5): a002998.
29. Fujikuni N, Yamamoto H, Tanabe K, *et al.* Hypoxia-mediated CD24 expression is correlated with gastric cancer aggressiveness by promoting cell migration and invasion. *Cancer Sci* 2014; **105** (11): 1411–20.
30. Mylona E, Giannopoulou I, Fasomytakis E, *et al.* The clinicopathologic and prognostic significance of CD44+/CD24(-/low) and CD44-/CD24+ tumor cells in invasive breast carcinomas. *Hum Pathol* 2008; **39** (7): 1096–102.
31. Abraham BK, Fritz P, McClellan M, *et al.* Prevalence of CD44+/CD24-/low cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis. *Clin Cancer Res* 2005; **11** (3): 1154–9.
32. Pandit TS, Kennette W, Mackenzie L, *et al.* Lymphatic metastasis of breast cancer cells is associated with differential gene expression profiles that predict cancer stem cell-like properties and the ability to survive, establish and grow in a foreign environment. *J Oncol* 2009; **35** (2): 297–308.
33. Giatromanolaki A, Sivridis E, Fiska A, Koukourakis MI. The CD44+/CD24- phenotype relates to «triple-negative» state and unfavorable prognosis in breast cancer patients. *Med Oncol* 2011; **28** (3): 745–52.
34. Chekhun SV, Zadovny TV, Tymovska YuO, *et al.* CD44+/CD24- markers of cancer stem cells in patients with breast cancer of different molecular subtypes. *Exp Oncol* 2015; **37** (1): 2058–63.
35. Yan S, Xu D, Jiang T, *et al.* CD24 single nucleotide polymorphisms and cancer risk. *Tumor Biol* 2014; **35** (9): 8927–32.
36. Lee JH, Kim SH, Lee ES, Kim YS. CD24 overexpression in cancer development and progression: a meta-analysis. *Oncol Rep* 2009; **22** (5): 1149–56.
37. Perrone G, Gaeta LM, Zagami M, *et al.* *In situ* identification of CD44+/CD24- cancer cells in primary human breast carcinomas. *PLoS One* 2012; **7** (9): 43110.
38. Soave DF, Costa JPO, Silveira GG, *et al.* CD44/CD24 immunophenotypes on clinicopathologic features of salivary glands malignant neoplasms. *Diagn Pathol* 2013; **8**: 29.
39. Lisiansky V, Kraus S, Naumov I, *et al.* Role of CD24 polymorphisms in the susceptibility to inflammatory bowel disease. *Int J Biol Markers* 2014; **24**; **29** (1): 62–8.
40. Gracz AD, Fuller MK, Wang F, *et al.* CD24 and CD44 mark human intestinal epithelial cell populations with characteristics of active and facultative stem cells. *Stem Cells* 2013; **31** (9): 2024–30.
41. Barker N, van Es JH, Kuipers J, *et al.* Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007; **449**: 1003–7.
42. Montgomery RK, Carlone DL, Richmond CA, *et al.* Mouse telomerase reverse transcriptase (mTert) expression marks slowly cycling intestinal stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108**: 179–84.
43. Powell AE, Wang Y, Li Y, *et al.* The pan-ErbB negative regulator Lgr1 is an intestinal stem cell marker that functions as a tumor suppressor. *Cell* 2012; **149**: 146–58.
44. Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, *et al.* Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science* 2011; **334**: 1420–4.
45. Yan KS, Chia LA, Li X, *et al.* The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; **109**: 466–71.
46. Sadot E, Kraus S, Stein M, *et al.* CD24 gene polymorphism novel prognostic factor in esophageal cancer. *Int J Biol Markers* 2014; **29** (1): 49–54.
47. Tang J, Cai H, Lin L, *et al.* Increased expression of CD24 is associated with tumor progression and prognosis in patients suffering osteosarcoma. *Clin Transl Oncol* 2013; **15** (7): 541–7.
48. Shi Y, Gong HL, Zhou L, *et al.* CD24: a novel cancer biomarker in laryngeal squamous cell carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2012; **74** (2): 78–85.
49. Sano A, Kato H, Sakurai S, *et al.* CD24 expression is a novel prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; **16** (2): 506–14.
50. Cao X, Geradts J, Dewhirst M, Lo HW. Upregulation of VEGF-A and CD24 gene expression by the tGLI1 transcription factor contributes to the aggressive behavior of breast cancer cells. *Oncogene* 2012; **31** (1): 104–15.
51. Lo HW, Zhu H, Cao X, *et al.* A novel splice variant of GLI1 that promotes glioblastoma cell migration and invasion. *Cancer Res* 2009; **69**: 6790–8.
52. Deng J, Gao G, Wang L, *et al.* CD24 expression as a marker for predicting clinical outcome in human gliomas. *J Biomed Biotechnol* 2012; doi: 10.1155/2012/517172.
53. Huang LW, Lee CC. Cluster of differentiation 24 expression is an independent prognostic factor of adverse outcome in cervical carcinoma. *Gynecol Cancer* 2013; **23** (2): 325–30.
54. Li J, Li C, Yuan H, Gong F. Clinical value of CD24 expression in retinoblastoma. *J Biomed Biotechnol* 2012; **20**: 158–64.

55. Zhu J, Nie S, Wu J, Lubman DM. Target proteomic profiling of frozen pancreatic CD24+ adenocarcinoma tissues by immuno-laser capture microdissection and nano-LC-MS/MS. *J Proteome Res* 2013; **12** (6): 2791–2804.
56. Wei HJ, Yin T, Zhu Z, *et al.* Expression of CD44, CD24 and ESA in pancreatic adenocarcinoma cell lines varies with local microenvironment. *Hepatobiliary Pancreatic Dis Int* 2011; **10** (4): 428–34.
57. Li C, Heidt DG, Dalerba P, *et al.* Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; **67** (3): 1030–7.
58. Ikenaga N, Ohuchida K, Mizumoto K, *et al.* Characterization of CD24 expression in intraductal papillary mucinous neoplasms and ductal carcinoma of the pancreas. *Hum Pathol* 2010; **41** (10): 1466–74.
59. Kim K, Min HS, Chie EC, *et al.* CD24 expression predicts distant metastasis in extrahepatic bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 2013; **19** (9): 1438–43.
60. Jiang W, Sui X, Zhang D, *et al.* CD24: a novel surface marker for PDX1-positive pancreatic progenitors derived from human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2011; **29** (4): 609–17.
61. Vikova M, Fronkova E, Kanderova V, *et al.* Characterization of lymphocyte subsets in patients with common variable immunodeficiency reveals subsets of naive human B cells marked by CD24 expression. *J Immunol* 2010; **185** (11): 6431–8.
62. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; **8**: 755–68.
63. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, *et al.* Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; **1**: 313–23.
64. Yang J, Mani SA, Donaher JL, *et al.* Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell* 2004; **117**: 927–39.
65. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, *et al.* Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005; **436**: 518–24.
66. Winslow MM, Dayton TL, Verhaak RGW, *et al.* Suppression of lung adenocarcinoma progression by Nkx2-1. *Nature* 2011; **473**: 101–20.
67. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005; **2–3**: 1147–57.
68. Sagiv E, Starr A, Rozovski U, *et al.* Targeting CD24 for treatment of colorectal and pancreatic cancer by monoclonal antibodies or small interfering RNA. *Cancer Res* 2008; **68**: 2803–12.
69. Overvest JB, Thomas S, Kristiansen G, *et al.* CD24 offers a therapeutic target for control of bladder cancer metastasis based on a requirement for lung colonization. *Cancer Res* 2011; **71**: 3802–11.
70. Yao X, Labelle M, Lamb KM, *et al.* Determination of 35 cell surface antigen levels in malignant pleural effusions identifies CD24 as a marker of disseminated tumor cells. *Cancer* 2013; **133** (12): 2925–33.
71. Said N, Smith S, Sanchez-Carbayo M, *et al.* Tumor endothelin-1 enhances metastatic colonization of the lung in mouse xenograft models of bladder cancer. *J Clin Invest* 2011; **121**: 132–47.
72. Friederichs J, Zeller Y, Hafezi-Moghadam A, *et al.* The CD24/P-selectin binding pathway initiates lung arrest of human A125 adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2000; **60**: 6714–22.
73. Closs C, Seigneur M, Renard M, *et al.* Influence of hypoxia and hypoxia-reoxygenation on endothelial P-selectin expression. *Haemostasis* 1996; **26** (14): 177–81.
74. Minchenko OH, Kharkova AP, Bakalets TV, Kryvdiuk IV. Endoplasmic reticulum stress, its sensor and signalling systems and the role in regulation of gene expression at malignant tumor growth and hypoxia. *Ukr Biokhim Zh* 2013; **85** (5): 5–16 (in Ukrainian).
75. Minchenko DO, Hubenia OV, Kubaichuk RI, *et al.* Molecular mechanisms of regulation of gene expression at hypoxia. *Studia Biologica* 2013; **7** (1): 159–76.
76. Scheurer SB, Rybak JN, Rosli C, *et al.* Modulation of gene expression by hypoxia in human umbilical cord vein endothelial cells: A transcriptomic and proteomic study. *Proteomics* 2004; **4**: 1737–60.
77. Pinato DJ, Nya P, Sharma R, Mauri FA. CD24: a potential new marker in differentiating malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2013; **66** (3): 256–9.

## ROLE OF CD24 GENE IN TUMOR GROWTH OF DIFFERENT ORGANS AND STUDY APPROACHES

O.S. Gojster

**Summary.** *Data of available literature concerning a molecular adhesion marker CD24, which plays an important role in growth rate and tumorigenic aggressiveness of different genesis are complicated. Structure feature and CD24 function in a cell is shown. CD24 is defined as a potential cell marker of a tumor. Compared with other markers of a cell surface, in particular CD24 and CD133, primarily heterogeneous nature of CD24 expression was stated. CD24 genes overexpression is carried out mainly in the cells of the hematopoietic system, where it plays an important role in selecting and switching of a cell and maturation during hematopoiesis. The necessity of the study of CD24 gene polymorphism as a relatively new prognostic factor for identification of malignancies is highlighted. CD24 is assigned a double role in metabolic processes of a cell, carcinogenesis and metastasis occurrence. Different tumor cells, inter alia are the cells of breast cancer, lung cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, ovarian carcinoma and others express CD24. Phenomenon of CD24 overexpression in glioma cells is deserved close attention. CD24 research is of great importance and necessity for full description of invasive and metastatic phenotypes of tumor cells and new therapeutic approaches developing including antibodies use.*

**Key Words:** CD24, adhesion molecule, invasion, metastasis, tumor stem cells.

### Адреса для листування:

Гойстер О.С.

01030, Київ, вул. Леонтовича, 9

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

E-mail: gojsterO@ukr.net

Одержано: 06.10.2015