评述

可溶性CD146与疾病

王大吉^{1†}, 段红霞^{2†}, 冯静^{2*}, 阎锡蕴^{2*}

1. 中国科学院大学存济医学院, 北京 100049;

2. 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: yanxy@ibp.ac.cn

收稿日期: 2018-09-03; 接受日期: 2018-10-26; 网络版发表日期: 2018-12-11

摘要 可溶性CD146广泛存在于人的血清和组织液中, 自从1998年被发现以来, 大量的研究表明可溶性CD146具有多样的生物学功能, 并在多种疾病中参与病理性血管生成和炎症反应. 近期研究发现, 可溶性CD146水平的变化对于相关疾病的诊断和预后具有重要的指导意义. 本文综合国际国内有关可溶性CD146近20年的研究成果, 在介绍其结构和功能的基础上, 重点综述可溶性CD146在疾病诊断和治疗中的意义.

关键词 可溶性CD146, 疾病诊断, 治疗

人黏附分子CD146最早被发现于黑色素瘤细胞上, 由德国科学家Johnson于1987年命名为MCAM^[1]. 1997年, 在“人类白细胞分化抗原”的第六次国际会议上被命名为CD146^[2]. CD146属于免疫球蛋白超家族成员, 是由646个氨基酸组成的单次跨膜糖蛋白, 包含V-V-C2-C2-C2免疫球蛋白样结构域, 完整跨膜形式包括胞外区、跨膜区和胞质区.

目前已发现, CD146存在膜型和可溶性两种形式. 膜型CD146分子广泛分布在血管内皮细胞和平滑肌细胞, 以及部分活化的淋巴细胞等, 参与血管的发生发展、细胞的黏附迁移、免疫应答以及间充质干细胞分化等^[3]. 除此之外, CD146已被报道在黑色素瘤、血管肉瘤、肝癌等多种肿瘤细胞和几乎所有的实体瘤的肿瘤血管内皮细胞上高表达, 并且与癌症的发展进程存在密切关系^[4~10]. 对于该分子在肿瘤发生发展中的作用机制研究表明, 一方面, CD146作为血管内皮生长

因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)的共受体参与肿瘤血管新生^[11,12]. 另一方面, CD146可以促进三阴性乳腺癌细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生, 介导肿瘤细胞的侵袭和转移^[13]. 而靶向CD146的特异性抗体AA98可以显著地抑制肝癌、胰腺癌、平滑肌肉瘤等多种肿瘤的生长. 综上所述, CD146是肿瘤发生发展的关键节点分子, 已经成为潜在的癌症治疗靶点.

可溶性CD146最早发现于1998年^[14]. 与膜型CD146相比, 可溶性CD146缺少胞内区和跨膜区, 以游离的形式存在于血清及多种体液中. 对可溶性CD146的功能研究表明, 其部分生物学功能与膜型CD146类似, 如参与病理性血管生成和参与炎症反应等^[15,16], 而深入研究表明, 可溶性CD146在人类的病理过程中还发挥着某些与膜型CD146不同的生物学功能.

本文将综述自从1998年首次发现可溶性CD146以

引用格式: 王大吉, 段红霞, 冯静, 等. 可溶性CD146与疾病. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 1-9

Wang D J, Duan H X, Feng J, et al. Soluble CD146 and disease (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 1-9, doi: [10.1360/N052018-00178](https://doi.org/10.1360/N052018-00178)

来的研究,除了介绍其结构和功能,还重点综述了可溶性CD146在疾病诊断和治疗方面的意义。

1 可溶性CD146的结构和来源

1998年,法国科学家Bardin等人^[14]在研究膜型CD146的生物合成过程中,意外地在人脐静脉内皮细胞的培养上清液中发现了可溶性CD146,与膜型CD146(646氨基酸,130 kD^[17,18])相比,可溶性CD146缺少跨膜区和胞质区,以胞外端游离的形式存在于血清和多种组织液中。以研究较为清楚的鸡和人的可溶性CD146为例,鸡的可溶性CD146包含504个氨基酸^[19],人类可溶性CD146含552个氨基酸,其分子量约为100 kD^[20]。

目前认为,可溶性黏附分子主要有两种来源:一种是在转录水平,mRNA前体发生选择性剪切,形成可溶性黏附分子的剪接体,翻译后直接释放到血液;另一种来源是膜型黏附分子在蛋白酶的作用下从膜上脱落。Boneberg等人^[21]发现可溶性CD146来源于膜型CD146,是一个钙离子依赖的金属基质蛋白酶剪切的过程。利用高尔基体蛋白分泌抑制剂Brefeldin A阻断人微血管内皮细胞HMVEC-L的蛋白生成后,发现在HMVEC-L培养上清液中可溶性CD146水平未发生变化,进一步证明了可溶性CD146并非来源于mRNA变体。2016年,Blot-Chabaud研究组^[22]也发现可溶性CD146来源于膜型CD146;同时,CD146分子的胞内段被早老蛋白1(PS-1)酶解,入核并与转录因子CSL结合来促进膜上CD146分子的再生,形成一个正调控的过程。本实验室的部分研究结果也证实了可溶性CD146主要来自于膜型CD146,但同时发现,金属基质蛋白酶抑制剂并不能完全阻断可溶性CD146的产生,说明可溶性CD146还存在其他生成途径,更深入的分子机制还需要进一步研究。

2 可溶性CD146的生理功能

尽管可溶性CD146从1998年发现到目前已有20年的历史,但迄今为止,它的生理功能还不清楚。2003年,Bardin实验室^[23]在健康志愿者血清中发现并检测到可溶性CD146(260±60 ng/mL),认为其变化可反映血管内皮细胞连接的病理性变化。但是,目前由于膜型CD146

和可溶性CD146分子的蛋白晶体结构尚未解析,缺少区分二者结构的有力工具。因此,研究人员很难在动物水平特异性地研究可溶性CD146的生理功能。

可溶性黏附分子通常具有膜型黏附分子的结合活性,所以在生理条件下,我们推测可溶性CD146很可能通过调节细胞黏附功能来发挥作用。可溶性CD146在血清中的浓度可能存在一个阈值,正常的浓度范围内发挥维持正常的血管结构、血管稳态等重要的生理功能,而低于或超出这个阈值都会导致相关疾病的发生发展,进而影响疾病的进程。

3 可溶性CD146与疾病

多数膜型黏附分子在疾病状态下表达量升高,并导致血清中可溶性黏附分子的水平显著升高,这些可溶性黏附分子的水平如可溶性细胞间黏附分子(inter-cellular adhesion molecule, ICAM)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecules, VCAM)等均与疾病的进程密切相关^[24,25]。近些年,血清或组织液中可溶性CD146水平与疾病进程的关系得到关注,其主要病理功能表现在参与炎症反应和病理性血管新生等。多项研究表明,可溶性CD146在多种疾病病人的血清中显著升高,如糖尿病、肝炎、动脉粥样硬化等,而在某些特定生理或疾病情况下血清中可溶性CD146水平下调,如妊娠和克罗恩病等,提示可溶性CD146在这些疾病发生发展过程中具有重要的生物学意义(表1)。

3.1 可溶性CD146与自身免疫病

1999年,Neidhart等人^[26]在类风湿性关节炎患者的关节滑膜液中检测到可溶性CD146(51±15 ng/mL),而在正常人的关节液中可溶性CD146很难被检测到。在疾病早期,可溶性CD146升高更为显著,一定程度上可能反映内皮细胞活化状态和血管新生过程。2013年,本实验室^[27]发现可溶性CD146在活动性多发性硬化症患者脑脊液中含量明显升高,而在疾病的缓解期显著下降;进一步研究发现脑脊液可溶性CD146水平与相关炎症因子的表达,以及临床生化指标如血脑屏障通透性、脑脊液少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG Ab)、脑脊液髓鞘碱性蛋白抗体(MBP Ab)等呈显著正相关,提示脑脊液中可溶性CD146水平可反映多发性硬化症的活动性,可以作为监测疾病变化的指标。最近,Ito等

表 1 可溶性CD146与疾病^{a)}

Table 1 Soluble CD146 and diseases

疾病类型	可溶性CD146平均值(实验组/对照组ng/mL)	参考文献
自身免疫病	类风湿性关节炎	关节液中升高(39/10)
	多发性硬化	脑脊液中升高(49.2/4.66)
	系统性硬化	血清中升高(12.5/6.91)
炎症性相关疾病	系统性血管炎	血清中升高(445/309)
	多肌炎	血清中升高(322/222)
	慢性肺阻塞	肺泡灌洗液(400/200)
	肠炎	血清中降低(266/359)
妊娠并发症	不明原因流产	血清中升高(未注明)
	抗磷脂综合症	血清中升高(未注明)
	胚胎移植	培养上清升高(8.45/1.31)
缺血性疾病	肢端缺血	促血管新生
心脑血管疾病	I型糖尿病	血清中升高(314.6/207.8)
	急性呼吸困难	血清中升高(576/345)
	系统性心脏充血	血清中升高(481/442)
	二尖瓣狭窄	血清中升高(330/290)
	急性冠脉综合征	血清中升高(438/316)
	动脉粥样硬化	血清中升高(215/190)
肿瘤	非小细胞肺癌	血清中升高(275/78)
	肾透明细胞癌	血清中升高(未注明)
	动脉瘤	血清中升高(338.1/282.8)

a) 目前检测可溶性CD146的方法均为酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 但由于不同研究中使用的检测抗体对于可溶性CD146的亲合力不同, 检测样本数不同, 以及实验过程中所用的病人血清和组织液样品稀释倍数的差异, 导致可溶性CD146浓度的检测绝对值差异较大

人^[28]报道了可溶性CD146在系统性硬化症病人血清中显著上调, 但在系统性硬化症伴随肺动脉高压病人的血清中可溶性CD146水平却是下降的. 可溶性CD146水平在系统性硬化症中呈动态变化, 其中的病理机制还有待于进一步探索.

3.2 可溶性CD146与炎症性疾病

2009年, Zhang等人^[29]报道了可溶性CD146在活动期系统性血管炎病人的血清中升高, 且膜型CD146在这些病人的白细胞上高表达; 在接受免疫抑制剂治疗后, 病人血清中可溶性CD146水平和白细胞上膜型CD146的表达均显著降低. 这一方面说明了可溶性CD146的水平可能与膜型CD146表达水平相关, 另一方面也揭示了可溶性CD146的升高可能与系统性血管炎的发生发展密切相关. 此外, 可溶性CD146在多肌炎、慢性肺阻塞病人的血清中均显著升高, 提示它与

炎症性疾病的密切关系^[30,31]. 许多研究发现可溶性CD146水平在不同的炎性疾病中差异较大. 克罗恩病和溃疡性结肠炎病人血清中可溶性CD146水平较正常人显著降低, 推测可溶性CD146的水平变化可能与疾病类型相关, 异常水平的可溶性CD146均可反映内皮细胞连接受损程度和血管的通透性^[32,33]. 随着可溶性CD146与炎症的关系不断被发现, 其参与炎症反应的机制也陆续被报道. Bardin实验室^[15]发现在炎症反应中, 可溶性CD146结合单核细胞膜上的未知受体, 促进单核细胞跨内皮迁移; 同时, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)可促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)对内皮细胞上膜型CD146的剪切, 上调血清中可溶性CD146的水平. 无独有偶, Garibaldi等人^[46]也发现可溶性CD146可优先结合CD16阳性的单核细胞, 促进其跨内皮迁移能力来参与炎症反应.

综上所述, 可溶性CD146作为一种炎症因子在多种炎症性疾病病人的血清中呈现出动态变化, 与疾病的进展和缓解密切相关。尽管已有研究对可溶性CD146如何调控炎症反应做了初步的探索, 但更为深入的分子机制还有待于进一步的研究和证实。

3.3 可溶性CD146与妊娠综合征

妊娠的过程需要机体调控免疫系统减少对受精卵的排斥作用, 而可溶性CD146作为促炎因子在怀孕过程中浓度需要降低。Pasquier等人^[34]检测到不明原因流产妇女血清中可溶性CD146的水平较正常人显著升高, 认为可溶性CD146的水平与妊娠过程中的内皮细胞功能紊乱及滋养层细胞的功能障碍相关。随后, Kaspi等人^[35,47]报道了抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome, APS)(孕妇早产、胎儿死亡、习惯性流产等妊娠期疾病)妇女血清中可溶性CD146的浓度也是升高的, 并对可溶性CD146在妊娠综合征中的作用机制进行了探索, 发现可溶性CD146对人的胎盘绒毛膜外滋养层细胞(extravillous trophoblast, EVT)迁移起负调控作用, 高浓度的可溶性CD146可抑制EVT向子宫肌层的迁移和侵袭, 从而导致肌层螺旋动脉重塑不足, 引起流产、先兆子痫、胎儿生长迟缓等多种妊娠合并综合征。正常孕妇血清中可溶性CD146的水平较正常人显著降低, 而增加怀孕大鼠(*Rattus norvegicus*)血清中可溶性CD146可导致产子率明显下降, 但具体的分子机制暂不清楚。我们推测可溶性CD146的这种负调控可能通过两种机制实现: (1) 可溶性CD146在不同类型细胞中有不同的受体, 如结合EVT上的受体可抑制EVT的迁移和侵袭, 而结合内皮细胞上的受体可促进血管的形成。(2) 可溶性CD146的受体可触发不同的信号通路从而发挥不同的作用。此外, Bardin实验室^[36]最近发现可溶性CD146可作为胚胎移植的生物标志物, 在胚胎的培养上清液中, 可溶性CD146浓度偏高的胚胎后期移植的成功率显著低于可溶性CD146水平较低的胚胎, 这一重要发现对于试管婴儿技术的发展将具有巨大的推动作用。

3.4 可溶性CD146与缺血性疾病

本实验室^[12]在2003发现, 膜型CD146具有明显的促血管生成的功能, 靶向CD146的功能性抗体AA98可显著抑制鸡胚血管的发育。而在近年来的研究中, 揭示

可溶性CD146参与病理性血管生成的研究也陆续增多。2010年, Harhour等人^[16]发现可溶性CD146具有趋向内皮细胞和促血管生成的特性, 可溶性CD146能直接促进小鼠(*Mus musculus*)肢端缺血模型的内皮细胞的迁移、增殖和形成管状系统, 还可以促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌和内皮细胞上VEGFR2的表达来发挥促血管新生的功能, 从而降低截肢、组织坏死、纤维化和炎症的风险, 从新的角度阐述了可溶性CD146功能的多样性。同一实验室的Stalin等人^[48]阐明了可溶性CD146结合血管动蛋白(angiomin)来激活内皮祖细胞, 以及可溶性CD146通过激活Fak和Akt信号通路, 活化内皮细胞祖细胞来促进血管新生的机制。最新的研究表明, 可溶性CD146可通过刺激外周血内皮祖细胞胚胎转录因子的表达, 阻止细胞衰老, 诱导部分间充质表型, 维持干细胞表型。后肢缺血动物模型中的研究显示, 从外周动脉疾病患者的血液中分离出的内皮祖细胞经过可溶性CD146的诱导能够产生新的有功能的血管。因此, 可溶性CD146可改善自体细胞在缺血性疾病治疗中的应用^[49]。

3.5 可溶性CD146与心脑血管疾病

由于可溶性CD146与血管生成和血管稳态维持的密切关系, 近年来发现它与心脑血管疾病的发生发展紧密相连。Ishikawa实验室^[50]发现血清中可溶性CD146水平与糖尿病肾病的病理进程显著正相关, 在一定程度上可以反映糖尿病患者微血管和大血管综合症的进展。2013年, Dogansen等人^[37]发现早期I型糖尿病病人血清中可溶性CD146水平显著高于正常人, 认为其变化可反映内皮细胞损伤程度和疾病的进展。此外, 在预测这些病人出现动脉粥样硬化的发生率上, 血清可溶性CD146的量变比颈动脉内膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)更灵敏, 二者联合应用可以更准确地监测糖尿病发展的进程。Gayat等人^[38]发现可溶性CD146表达水平与左心室收缩和器官充血有关, 认为可溶性CD146诊断心源性急性呼吸困难的能力与临床诊断标准脑钠肽(NT-proBNP: 心室分泌的一类激素片段, 通过心肌细胞拉伸进入血液循环)相近。更重要的是, 可溶性CD146可在NT-proBNP诊断的“灰色区域”发挥判断疾病进展程度的功能, 可作为急性失代偿性心衰的诊断标志物来监测疾病进程。最近的研究

图 1 可溶性CD146的研究历史
Figure 1 Research history of soluble CD146

究发现, 可溶性CD146在心衰系统性充血、二尖瓣狭窄等病人血清中均有明显上升, 可作为诊断这些心血管疾病的标志物^[39-42,51]。

3.6 可溶性CD146与肿瘤的发展

肿瘤的发生是一个慢性炎症积累的过程, 同时伴随着肿瘤血管的异常丰富。由于可溶性CD146在炎症反应和病理性血管新生中的重要作用, 决定了它与肿瘤发展的密切关系。2014年, Ilie等人^[43]发现在非小细胞肺癌(NSCLC)病人的血清中, 循环内皮细胞数量(circulating endothelial cell, CEC)和可溶性CD146的水平较正常人均显著升高, 血清中出现高水平CEC和可溶性CD146的病人具有更短的生存期, 提示可溶性CD146水平与NSCLC发展的密切关系。此外, 在透明细胞肾细胞癌、动脉瘤等癌症病人的血清中均发现可溶性CD146水平的升高^[44,45]。最近, Stalin等人^[52]发现靶向可溶性CD146的中和型抗体M2J-1可以抑制CD146阳性肿瘤的生长、存活和血管新生。研究表明, 人的肿瘤细胞如黑色素瘤、结直肠癌和胰腺癌等细胞普遍表达膜型CD146分子, 并分泌可溶性CD146。癌细胞一方面自分泌可溶性CD146来影响肿瘤细胞的生长和存活; 另一方面通过旁分泌可溶性CD146促进肿瘤血管的新生, 并诱导一些促血管生长因子如VEGF的分泌来促进肿瘤血管的发生发展。因此, 靶向可溶性CD146分子治疗具有可同时靶向肿瘤细胞和肿瘤血管的明显优势。值得注意的是, 可溶性CD146来自膜型CD146的胞外端剥落, 目前没有证据说明可溶性CD146与膜型CD146分子胞外端在蛋白质构象上的区别。因此, 为什么M2J-1特异性结合可溶性CD146, 而不结合膜型CD146分子还有待于进一步的研究。但本文的意义在于将可溶性CD146作为疾病诊断的标志物提升到成为肿瘤治疗靶点的新高度。

4 总结

可溶性CD146从最初在内皮细胞HUVEC培养上清液中发现, 到近年来研发出可溶性CD146的中和型

抗体已有20年的历史(图1)。虽然相关文章较少, 更多的功能尚未被揭示, 但从整个领域来看, 可溶性CD146对于相关疾病的诊断和治疗具有重要的意义。而在这个领域仍有许多关键的问题悬而未决: (1) 在健康人的血清中存在一定浓度的可溶性CD146, 但它的正常生理功能却不得而知; (2) 可溶性CD146作为一种可溶性黏附分子已在多种类型的疾病中被报道过, 但相关的病理机制研究得较少, 阐明可溶性CD146在疾病中所发挥的病理功能和分子机制对于这些疾病的治疗具有重要的意义; (3) 可溶性CD146的受体尚未揭示清楚。Stalin等人^[48]证明了可溶性CD146可结合内皮细胞祖细胞上血管动蛋白(angiomotin)发挥促血管生成; 本实验室^[11,53]研究发现, 膜型CD146分子可通过胞外端与VEGFR2、血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR- β)等结合, 作为共受体参与血管生成和血脑屏障的发育。因此, 其功能多样性与不同受体所介导的信号密切相关, 寻找这些受体对于解释相关的病理机制具有重要的意义。

目前已报道可溶性CD146的文章多数聚焦在能否作为疾病诊断的生物学标志物, 但进一步的病理机制很少被报道。主要原因有: (1) 相关疾病的小动物模型很难建立; (2) 经典模式动物如小鼠血清和组织液中的可溶性CD146水平非常低, 检测起来十分困难, 这很大程度上限制了对致病机理的阐述; (3) 研究可溶性CD146的病理功能过程中, 目前无法排除膜型CD146分子的影响。尽管Stalin等人已证明靶向可溶性CD146的中和型抗体M2J-1可以有效地抑制CD146阳性肿瘤细胞系的生长以及肿瘤组织的血管新生, 但这种特异性结合还有待于进一步的证明和解释。可溶性CD146在多种恶性肿瘤病人的血清中升高, 可能在肿瘤发生发展中起关键作用。深入地揭示可溶性CD146与膜型CD146分子在生物学功能上的联系和差异有助于特异性地治疗癌症, 从而减少治疗过程中的副作用。

总之, 目前的研究表明可溶性CD146在多种重大疾病中均发挥病理功能, 提示可溶性CD146分子的重要性。对可溶性CD146致病机理的深入探索将会为一些重大疾病的治疗带来新的希望。

参考文献

- 1 Lehmann JM, Bernhard H, Breitbart EW, et al. Discrimination between benign and malignant cells of melanocytic lineage by two novel antigens,

- a glycoprotein with a molecular weight of 113000 and a protein with a molecular weight of 76000. *Cancer Res*, 1987, 47: 841–845
- 2 Mutin M, Dignat-George F, Sampol J. Immunologic phenotype of cultured endothelial cells: quantitative analysis of cell surface molecules. *Tissue Antigens*, 1997, 50: 449–458
 - 3 Li W, Yang D, Wang S, et al. Increased expression of CD146 and microvessel density (MVD) in invasive micropapillary carcinoma of the breast: comparative study with invasive ductal carcinoma-not otherwise specified. *Pathol Res Practice*, 2011, 207: 739–746
 - 4 Fritzsche F R, Wassermann K, Rabien A, et al. CD146 protein in prostate cancer: revisited with two different antibodies. *Pathology*, 2008, 40: 457–464
 - 5 Garcia S, Dalès J P, Charafe-Jauffret E, et al. Poor prognosis in breast carcinomas correlates with increased expression of targetable CD146 and c-Met and with proteomic basal-like phenotype. *Human Pathol*, 2007, 38: 830–841
 - 6 Liu W F, Ji S R, Sun J J, et al. CD146 expression correlates with epithelial-mesenchymal transition markers and a poor prognosis in gastric cancer. *Inter J Mol Sci*, 2012, 13: 6399–6406
 - 7 Oka S, Uramoto H, Chikaishi Y, et al. The expression of CD146 predicts a poor overall survival in patients with adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res*, 2012, 32: 861–864
 - 8 Wu G J, Wu M W H, Wang S W, et al. Isolation and characterization of the major form of human MUC18 cDNA gene and correlation of MUC18 over-expression in prostate cancer cell lines and tissues with malignant progression. *Gene*, 2001, 279: 17–31
 - 9 Wu G J, Varma V A, Wu M W H, et al. Expression of a human cell adhesion molecule, MUC18, in prostate cancer cell lines and tissues. *Prostate*, 2001, 48: 305–315
 - 10 Zabouo G, Imbert A M, Jacquemier J, et al. CD146 expression is associated with a poor prognosis in human breast tumors and with enhanced motility in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res*, 2009, 11: R1
 - 11 Jiang T, Zhuang J, Duan H, et al. CD146 is a coreceptor for VEGFR-2 in tumor angiogenesis. *Blood*, 2012, 120: 2330–2339
 - 12 Yan X, Lin Y, Yang D, et al. A novel anti-CD146 monoclonal antibody, AA98, inhibits angiogenesis and tumor growth. *Blood*, 2003, 102: 184–191
 - 13 Zeng Q, Li W, Lu D, et al. CD146, an epithelial-mesenchymal transition inducer, is associated with triple-negative breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 1127–1132
 - 14 Bardin N, Francès V, Combes V, et al. CD146: biosynthesis and production of a soluble form in human cultured endothelial cells. *FEBS Lett*, 1998, 421: 12–14
 - 15 Bardin N, Blot-Chabaud M, Despoix N, et al. CD146 and its soluble form regulate monocyte transendothelial migration. *Arterioscl, Thromb, Vasc Biol*, 2009, 29: 746–753
 - 16 Harhour K, Kebir A, Guillet B, et al. Soluble CD146 displays angiogenic properties and promotes neovascularization in experimental hind-limb ischemia. *Blood*, 2010, 115: 3843–3851
 - 17 Lehmann J M, Riethmuller G, Johnson J P. MUC18, a marker of tumor progression in human melanoma, shows sequence similarity to the neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 9891–9895
 - 18 Schön M, Kähne T, Gollnick H, et al. Expression of gp130 in tumors and inflammatory disorders of the skin: formal proof of its identity as CD146 (MUC18, Mel-CAM). *J Invest Dermatol*, 2005, 125: 353–363
 - 19 Vainio O, Dunon D, Aissi F, et al. HEMCAM, an adhesion molecule expressed by c-kit⁺ hemopoietic progenitors. *J Cell Biol*, 1996, 135: 1655–1668
 - 20 Wang Z, Yan X. CD146, a multi-functional molecule beyond adhesion. *Cancer Lett*, 2013, 330: 150–162
 - 21 Boneberg E M, Illges H, Legler D F, et al. Soluble CD146 is generated by ectodomain shedding of membrane CD146 in a calcium-induced, matrix metalloprotease-dependent process. *Microvasc Res*, 2009, 78: 325–331
 - 22 Stalin J, Harhour K, Hubert L, et al. Soluble CD146 boosts therapeutic effect of endothelial progenitors through proteolytic processing of short CD146 isoform. *Cardiovasc Res*, 2016, 111: 240–251
 - 23 Bardin N, Moal V, Anfosso F, et al. Soluble CD146, a novel endothelial marker, is increased in physiopathological settings linked to endothelial junctional alteration. *Thromb Haemost*, 2003, 90: 915–920
 - 24 Koch A E, Halloran M M, Haskell C J, et al. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature*, 1995, 376: 517–519
 - 25 Simundic AM, Basic V, Demarin V. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin Invest Med*, 2004, 27: 86

- 26 Neidhart M, Wehrli R, Brühlmann P, et al. Synovial fluid CD146 (MUC18), a marker for synovial membrane angiogenesis in rheumatoid arthritis. [Arthritis Rheum](#), 1999, 42: 622–630
- 27 Duan H, Luo Y, Hao H, et al. Soluble CD146 in cerebrospinal fluid of active multiple sclerosis. [Neuroscience](#), 2013, 235: 16–26
- 28 Ito T, Tamura N, Okuda S, et al. Elevated serum levels of soluble CD146 in patients with systemic sclerosis. [Clin Rheumatol](#), 2017, 36: 119–124
- 29 Zhang B, Li L, Feng L, et al. Elevated levels of soluble and neutrophil CD146 in active systemic vasculitis. [Lab Med](#), 2009, 40: 351–356
- 30 Figarella-Branger D, Schleinitz N, Boutiere-Albanese B, et al. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 and CD146: soluble levels and *in situ* expression of cellular adhesion molecules implicated in the cohesion of endothelial cells in idiopathic inflammatory myopathies. [J Rheumatol](#), 2006, 33: 1623–1630
- 31 Kratzer A, Chu H W, Salys J, et al. Endothelial cell adhesion molecule CD146: implications for its role in the pathogenesis of COPD. [J Pathol](#), 2013, 230: 388–398
- 32 Bardin N, Reumaux D, Geboes K, et al. Increased expression of CD146, a new marker of the endothelial junction in active inflammatory bowel disease. [Inflam Bowel Dis](#), 2006, 12: 16–21
- 33 Reumaux D, Bardin N, Colombel J F, et al. Restoration of soluble CD146 in patients with Crohn's disease treated with the TNF- α antagonist infliximab. [Inflam Bowel Dis](#), 2007, 13: 1315–1317
- 34 Pasquier E, Bardin N, Martin L D S, et al. The first assessment of soluble CD146 in women with unexplained pregnancy loss. [Thromb Haemost](#), 2005, 94: 1280–1284
- 35 Kaspi E, Chabaud M B, George F D, et al. Soluble CD146 and APS: a potential biomarker of obstetrical complications? [Lupus](#), 2012, 21: 779–780
- 36 Bouvier S, Paulmyer-Lacroix O, Molinari N, et al. Soluble CD146, an innovative and non-invasive biomarker of embryo selection for *in vitro* fertilization. [PLoS ONE](#), 2017, 12: e0173724
- 37 Dogansen S C, Helvacı A, Adas M, et al. The relationship between early atherosclerosis and endothelial dysfunction in type 1 diabetic patients as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and soluble CD146 levels: a cross sectional study. [Cardiovasc Diabetol](#), 2013, 12: 153
- 38 Gayat E, Caillard A, Laribi S, et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. [Int J Cardiol](#), 2015, 199: 241–247
- 39 Arrigo M, Truong Q A, Onat D, et al. Soluble CD146 is a novel marker of systemic congestion in heart failure patients: an experimental mechanistic and transcatheter clinical study. [Clin Chem](#), 2017, 63: 386–393
- 40 Badoz M, Arrigo M, Iung B, et al. Role of cardiovascular biomarkers for the assessment of mitral stenosis and its complications. [Eur J Internal Med](#), 2016, 34: 58–62
- 41 Kubena P, Arrigo M, Parenica J, et al. Plasma levels of soluble CD146 reflect the severity of pulmonary congestion better than brain natriuretic peptide in acute coronary syndrome. [Ann Lab Med](#), 2016, 36: 300–305
- 42 Qian Y N, Luo Y T, Duan H X, et al. Adhesion molecule CD146 and its soluble form correlate well with carotid atherosclerosis and plaque instability. [CNS Neurosci Ther](#), 2014, 20: 438–445
- 43 Ilie M, Long E, Hofman V, et al. Clinical value of circulating endothelial cells and of soluble CD146 levels in patients undergoing surgery for non-small cell lung cancer. [Br J Cancer](#), 2014, 110: 1236–1243
- 44 Dufies M, Nolle M, Ambrosetti D, et al. Soluble CD146 is a predictive marker of pejorative evolution and of sunitinib efficacy in clear cell renal cell carcinoma. [Theranostics](#), 2018, 8: 2447–2458
- 45 Touat Z, Lepage L, Ollivier V, et al. Dilation-dependent activation of platelets and prothrombin in human thoracic ascending aortic aneurysm. [Arterioscl, Thromb, Vasc Biol](#), 2008, 28: 940–946
- 46 Garibaldi S, Barisione C, Ghigliotti G, et al. Soluble form of the endothelial adhesion molecule CD146 binds preferentially CD146⁺ monocytes. [Mol Biol Rep](#), 2012, 39: 6745–6752
- 47 Kaspi E, Guillet B, Piercecchi-Marti M D, et al. Identification of soluble CD146 as a regulator of trophoblast migration: potential role in placental vascular development. [Angiogenesis](#), 2013, 16: 329–342
- 48 Stalin J, Harhour K, Hubert L, et al. Soluble melanoma cell adhesion molecule (sMCAM/sCD146) promotes angiogenic effects on endothelial progenitor cells through angiomin. [J Biol Chem](#), 2013, 288: 8991–9000
- 49 Essaadi A, Nolle M, Moyon A, et al. Stem cell properties of peripheral blood endothelial progenitors are stimulated by soluble CD146 via miR-

- 21: potential use in autologous cell therapy. [Sci Rep](#), 2018, 8: 9387
- 50 Saito T, Saito O, Kawano T, et al. Elevation of serum adiponectin and CD146 levels in diabetic nephropathy. [Diabetes Res Clin Prac](#), 2007, 78: 85–92
- 51 Arrigo M, Von Moos S, Gerritsen K, et al. Soluble CD146 and B-type natriuretic peptide dissect overhydration into functional components of prognostic relevance in haemodialysis patients. [Nephrol Dialysis Transpl](#), 2018, 33: 2035–2042
- 52 Stalin J, Nollet M, Garigue P, et al. Targeting soluble CD146 with a neutralizing antibody inhibits vascularization, growth and survival of CD146-positive tumors. [Oncogene](#), 2016, 35: 5489–5500
- 53 Chen J, Luo Y, Hui H, et al. CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier development. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2017, 114: E7622–E7631

Soluble CD146 and disease

WANG DaJi¹, DUAN HongXia², FENG Jing² & YAN XiYun²

1 Savaid Medical School, University of Chinese Academy of Science, Beijing 100049, China;

2 Institute of Biophysics, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China

Soluble CD146 (sCD146), which is different from membrane CD146, exists in serum and histological fluids of humans. Since first reported in 1998, sCD146 has been widely studied. The results show that it plays a variety of physiological roles in the human body and is involved in pathologic angiogenesis and inflammatory diseases. Recently, sCD146 is shown to be an indicator for the diagnosis and prognosis of several diseases. Here we summarize the research on sCD146 in the last 20 years, with a particular focus on the significance of sCD146 in disease diagnosis and treatment.

soluble CD146, disease diagnosis, treatment

doi: [10.1360/N052018-00178](https://doi.org/10.1360/N052018-00178)