

Association of CC Chemokine Receptors with Cancer

Jiayuan Chen¹ Hui Li^{2*}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. Department of Medical Oncology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Lung cancer has a high incidence rate and mortality rate worldwide, posing a serious threat to human health. In recent years, with the development of tumor microenvironment and immune regulation mechanisms, the role of chemokine receptors in the development of cancer has gradually attracted wide attention. This paper explores the correlation of CC chemokine receptor with cancer, covering its mechanism in the development of cancer, the impact on the biological behavior of tumor cells, the regulatory role in the tumor microenvironment, and the relationship with immunotherapy. The comprehensive analysis of related studies reveals the potential value of CC chemokine receptors in cancer diagnosis, treatment and prognosis evaluation, and also points out the problems of the current research and future trends.

Keywords

CC chemokines; chemokine receptor; cancer

CC 趋化因子受体与癌症的相关性

陈佳园¹ 李卉^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

肺癌在全球范围内, 发病率和死亡率皆居高不下, 严重威胁着人类健康。近年来, 随着对肿瘤微环境和免疫调节机制研究的不断深入, 趋化因子受体在癌症发生发展中的作用已逐渐受到广泛的关注。本文深入探讨了CC趋化因子受体与癌症的相关性, 涵盖了其在癌症发生发展中的作用机制、对肿瘤细胞生物学行为的影响、在肿瘤微环境中的调节作用以及与免疫治疗的关系等方面。通过对相关研究的综合分析, 揭示了CC趋化因子受体在癌症诊断、治疗和预后评估中的潜在价值, 同时也指出了目前研究存在的问题和未来的发展趋势。

关键词

CC趋化因子; 趋化因子受体; 癌症

1 引言

癌症是当今社会严重威胁人类健康的主要疾病之一, 其发病机制复杂, 涉及多个生物学过程和信号通路。趋化因子及其受体在肿瘤生物学中起着至关重要的作用, 它们参与了肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、血管生成和免疫逃避等关键过程。CC趋化因子受体是趋化因子受体家族的重要成员, 包括CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10等^[1], 它们与相应的配体结合后, 能够调节细胞的趋化性、存活、增殖和分化, 从而影

响肿瘤的发生、发展和转移。近年来, 随着对CC趋化因子受体研究的不断深入, 其在癌症中的作用越来越受到关注, 为癌症的诊断和治疗提供了新的思路和靶点。

2 CC 趋化因子受体的结构与功能

2.1 结构特征

CC趋化因子受体属于G蛋白偶联受体(GPCRs)家族, 具有典型的七次跨膜结构, 包括细胞外氨基端、七个跨膜结构域、细胞内环和细胞外羧基端。受体的细胞外部分包含配体结合位点, 而细胞内部分则与G蛋白和下游信号分子相互作用, 从而介导细胞内信号转导。

2.2 信号转导机制

当CC趋化因子与受体结合后, 受体发生构象变化, 激活与之偶联的G蛋白, 进而激活下游的信号通路, 如磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)-Akt通路、丝裂原活化蛋白激酶

【作者简介】陈佳园(1998-), 女, 中国内蒙古包头人, 硕士, 住院医师, 从事肿瘤内科研究。

【通讯作者】李卉(1971-), 女, 中国河北邢台人, 硕士, 主任医师, 从事肿瘤内科研究。

(MAPK) 通路、核因子- κ B (NF- κ B) 通路^[2]等。这些信号通路参与了细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡和血管生成等生物学过程的调节, 从而影响肿瘤的发生和发展。

2.3 配体特异性

CC趋化因子受体具有不同的配体特异性, 不同的受体与不同的CC趋化因子结合, 发挥不同的生物学功能。例如, CCR1可以与CCL3、CCL5等配体结合, 参与炎症反应和免疫调节; CCR7与CCL19、CCL21等配体结合, 参与T淋巴细胞的归巢和免疫反应; CCR8与CCL1等配体结合, 在免疫细胞的迁移和炎症反应中具有一定的作用; CCR9与CCL25等配体结合, 参与T淋巴细胞的发育和免疫反应; CCR10与CCL27、CCL28等配体结合^[3-5], 调节免疫细胞的功能和炎症反应。

3 CC趋化因子受体与癌症的相关性

3.1 对肿瘤细胞生物学行为的影响

3.1.1 增殖和存活

研究表明, CC趋化因子受体可以通过激活下游的信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖和存活。例如, CCR2的激活可以通过PI3K-Akt通路和MAPK通路, 促进肿瘤细胞的增殖和抗凋亡能力^[6]。CC趋化因子受体的表达水平与肿瘤细胞的增殖活性和存活能力呈正相关。在乳腺癌、肺癌、胃癌等多种癌症中, CCR2、CCR5的表达水平明显升高, 并且与肿瘤细胞的增殖活性和存活能力密切相关^[7]。

3.1.2 迁移和侵袭

CC趋化因子受体在肿瘤细胞的迁移和侵袭过程中也起着重要作用。研究发现, CCR3、CCR4、CCR5等受体的激活可以促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。例如, CCR4的激活可以通过NF- κ B通路和MAPK通路, 促进肿瘤细胞的迁移和侵袭; CCR5的激活可以通过PI3K-Akt通路和NF- κ B通路, 促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[8]。此外, 一些研究还发现, CC趋化因子受体的表达水平与肿瘤细胞的迁移和侵袭能力呈正相关。例如, 在乳腺癌、肺癌、胃癌等多种癌症中, CCR3、CCR4、CCR5的表达水平明显升高, 并且与肿瘤细胞的迁移和侵袭能力密切相关^[9]。

3.1.3 上皮-间质转化 (EMT)

EMT是肿瘤细胞侵袭和转移的重要机制之一, CC趋化因子受体在EMT过程中也发挥着重要作用。研究发现, CCR2、CCR4、CCR5等受体的激活可以促进肿瘤细胞的EMT过程。CCR2的激活可以通过PI3K-Akt通路和MAPK通路, 促进肿瘤细胞的EMT过程^[10-11]。

此外, 一些研究还发现, CC趋化因子受体的表达水平与肿瘤细胞的EMT程度呈正相关。例如, 在乳腺癌、肺癌、胃癌等多种癌症中, CCR2、CCR4、CCR5的表达水平明显升高, 并且与肿瘤细胞的EMT程度密切相关^[12]。

3.2 在肿瘤微环境中的调节作用

3.2.1 免疫细胞浸润和活化

肿瘤微环境是肿瘤发生和发展的重要场所, 其中免疫细胞的浸润和活化对肿瘤的免疫监视和抗肿瘤免疫反应起着至关重要的作用。CC趋化因子受体在免疫细胞的浸润和活化过程中发挥着重要作用。研究发现, CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5等受体的激活可以促进免疫细胞的浸润和活化, 如单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)等^[13]。CCR1的激活可以促进单核细胞的浸润和活化, CCR2的激活可以促进巨噬细胞的浸润和活化, CCR3的激活可以促进T淋巴细胞的浸润和活化, CCR4的激活可以促进NK细胞的浸润和活化, CCR5的激活可以促进T淋巴细胞的浸润和活化^[14]。

3.2.2 血管生成和淋巴管生成

血管生成和淋巴管生成是肿瘤生长和转移的重要条件, CC趋化因子受体在血管生成和淋巴管生成过程中也发挥着重要作用^[15]。研究发现, CCR2、CCR5、CCR7等受体的激活可以促进血管生成和淋巴管生成。CCR2的激活可以通过VEGF信号通路, 促进血管生成和淋巴管生成^[16]; CCR7的激活可以通过VEGF信号通路和PI3K-Akt信号通路, 促进血管生成和淋巴管生成。

3.2.3 细胞外基质重塑

细胞外基质(ECM)是肿瘤细胞生长和转移的重要支撑结构, CC趋化因子受体在ECM重塑过程中也发挥着重要作用。研究发现, CCR2、CCR4、CCR5等受体的激活可以促进ECM重塑, 如基质金属蛋白酶(MMPs)的分泌和活性增加, 胶原蛋白的降解和重塑等^[17-18]。CCR2的激活可以通过MMPs信号通路, 促进ECM重塑; CCR4的激活可以通过MMPs信号通路和TGF- β 信号通路, 促进ECM重塑; CCR5的激活可以通过MMPs信号通路和NF- κ B信号通路, 促进ECM重塑^[19]。

3.3 与癌症发生发展的关系

3.3.1 癌症起始和促进

研究表明, CC趋化因子受体在癌症的起始和促进过程中发挥着重要作用。一些致病因素, 如化学物质、病毒感染、遗传突变等, 可以诱导CC趋化因子受体的表达增加, 从而促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 导致癌症的发生。例如, 在肺癌、胃癌、乳腺癌等多种癌症中, 都发现了CCR2、CCR5的表达增加, 并且与癌症的发生和发展密切相关。

3.3.2 癌症转移和复发

CC趋化因子受体在癌症的转移和复发过程中也起着重要作用。肿瘤细胞可以通过分泌CC趋化因子, 吸引免疫细胞和内皮细胞到肿瘤部位, 从而促进肿瘤细胞的转移和复发。CCR3、CCR4、CCR5等受体的激活可以促进肿瘤细胞的转移和复发。此外, 一些研究还发现, CC趋化因子受体的表

达水平与癌症的转移和复发风险呈正相关。例如，在乳腺癌、肺癌、胃癌等多种癌症中，CCR3、CCR4、CCR5 的表达水平明显升高，并且与癌症的转移和复发风险密切相关。

3.3.3 癌症耐药性

癌症耐药性是癌症治疗中的一个重要问题，CC 趋化因子受体与癌症耐药性的发生也有关系。研究发现，CCR2、CCR5 等受体的激活可以促进肿瘤细胞的耐药性，如对化疗药物、靶向药物等的耐药性。例如，CCR2 的激活可以通过 PI3K-Akt 通路和 MAPK 通路，促进肿瘤细胞的耐药性；CCR5 的激活可以通过 NF- κ B 通路和 MAPK 通路，促进肿瘤细胞的耐药性。

3.4 与癌症免疫治疗的关系

3.4.1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂是癌症免疫治疗的重要手段之一，CC 趋化因子受体在免疫检查点抑制剂的作用机制中也发挥着重要作用。研究发现，CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5 等受体的激活可以影响免疫检查点抑制剂的疗效。例如，CCR1 的激活可以抑制 T 淋巴细胞的功能，从而降低免疫检查点抑制剂的疗效；CCR5 的激活可以促进 T 淋巴细胞的浸润和活化，从而增强免疫检查点抑制剂的疗效。

3.4.2 过继性细胞治疗

过继性细胞治疗是癌症免疫治疗的另一种重要手段，CC 趋化因子受体在过继性细胞治疗的效果中也起着重要作用。研究发现，通过改造 T 淋巴细胞，使其表达特定的 CC 趋化因子受体，可以增强 T 淋巴细胞的归巢和浸润能力，从而提高过继性细胞治疗的效果。例如，通过改造 T 淋巴细胞，使其表达 CCR7，可以增强 T 淋巴细胞在淋巴结中的归巢和浸润能力，从而提高过继性细胞治疗的效果。

4 研究现状与存在问题

4.1 研究现状

4.1.1 基础研究

近年来，对 CC 趋化因子受体的结构、功能和信号传导机制的研究取得了显著进展。通过基因敲除、基因过表达、受体拮抗剂等技术手段，深入研究了 CC 趋化因子受体在肿瘤细胞生物学行为、肿瘤微环境调节和癌症发生发展中的作用机制，为癌症的诊断和治疗提供了重要的理论基础。

4.1.2 临床研究

在临床研究方面，越来越多的研究表明，CC 趋化因子受体的表达水平与癌症的发生、发展、转移和预后密切相关。通过检测 CC 趋化因子受体的表达水平，可以为癌症的诊断、治疗和预后评估提供重要的参考依据。此外，一些针对 CC 趋化因子受体的靶向治疗药物也在临床研究中取得了一定的疗效，为癌症的治疗提供了新的选择。

4.2 存在问题

4.2.1 信号通路复杂性

CC 趋化因子受体的信号传导机制非常复杂，涉及多个

信号通路的相互作用。目前，对这些信号通路的研究还不够深入，对其在癌症中的具体作用机制还存在许多未知之处。

4.2.2 肿瘤异质性和微环境复杂性

肿瘤是一种异质性疾病，不同肿瘤细胞之间以及肿瘤细胞与肿瘤微环境之间存在着复杂的相互作用。目前，对肿瘤异质性和微环境复杂性对 CC 趋化因子受体表达和功能的影响还缺乏深入的研究，其在癌症诊断和治疗中的应用还需要进一步的探索。

4.2.3 临床研究局限性

尽管在临床研究中发现了 CC 趋化因子受体的表达水平与癌症的发生、发展、转移和预后密切相关，但是目前的临床研究还存在一些局限性，如样本量小、研究周期短、随访不充分等，这些因素都可能影响研究结果的准确性和可靠性。

5 结论

CC 趋化因子受体与癌症的相关性是当前癌症研究的热点之一，其在癌症发生发展中的作用机制、对肿瘤细胞生物学行为的影响、在肿瘤微环境中的调节作用以及与免疫治疗的关系等方面都取得了显著进展。深入研究 CC 趋化因子受体与癌症的相关性，对于揭示癌症的发病机制、开发新的癌症诊断和治疗方法具有重要意义。未来的研究需要进一步深入研究信号通路、加强受体特异性和多样性研究、关注肿瘤异质性和微环境复杂性、开展临床研究和探索联合治疗等方面，为癌症的治疗提供更加有效的方案。

参考文献

- [1] Hanahan, D. Weinberg, R.A. The hallmarks of cancer[J]. Cell 2000, 100, 57-70.
- [2] Hanahan, D. Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. Cell 2011, 144, 646-674.
- [3] Liu, Q. Yang, C. Wang, S. Shi, D. Wei, C. Song, J. Lin, X. Dou, R. Bai, J. Xiang, Z. et al. Wnt5a-induced M2 polarization of tumor-associated macrophages via IL-10 promotes colorectal cancer progression[J]. Cell Commun. Signal. 2020, 18, 51.
- [4] Wang, Z. Yang, Y. Cui, Y. Wang, C. Lai, Z. Li, Y. Zhang, W. Mustonen, H. Puolakkainen, P. Ye, Y. et al. Tumor-associated macrophages regulate gastric cancer cell invasion and metastasis through TGF β 2/NF- κ B/Kindlin-2 axis[J]. Chin. J. Cancer Res. 2020, 32, 72-88.
- [5] Wu, H. Zhang, X. Han, D. Cao, J. Tian, J. Tumour-associated macrophages mediate the invasion and metastasis of bladder cancer cells through CXCL8r[J]. PeerJ 2020, 8, e8721.
- [6] Zlotnik, A. Yoshie, O. Chemokines: A new classification system and their role in immunity[J]. Immunity 2000, 12, 121-127.
- [7] Hughes, C.E. Nibbs, R.J.B. A guide to chemokines and their receptors[J]. FEBS J. 2018, 285, 2944-2971.
- [8] Uhlén, M. Fagerberg, L. Hallström, B.M. Lindskog, C. Oksvold,

- P. Mardinoglu, A. Sivertsson, Å.Kampf, C. Sjöstedt, E. Asplund, A. et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome[J]. Science 2015, 347, 1260419.
- [9] Uhlen, M. Zhang, C. Lee, S. Sjöstedt, E. Fagerberg, L. Bidkhorji, G. Benfeitas, R. Arif, M. Liu, Z. Edfors, F. et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome[J]. Science 2017, 357, eaan2507.
- [10] Iannello, A. Thompson, T.W. Ardolino, M. Lowe, S.W. Raulat, D.H. p53-dependent chemokine production by senescent tumor cells supports NKG2D-dependent tumor elimination by natural killer cells[J]. Exp. Med. 2013, 210, 2057-2069.
- [11] Lança, T. Costa, M.F. Gonçalves-Sousa, N. Rei, M. Grosso, A.R. Penido, C. Silva-Santos, B. Protective role of the inflammatory CCR2/CCL2 chemokine pathway through recruitment of type 1 cytotoxic $\gamma \delta$ T lymphocytes to tumor beds[J]. Immunol. 2013, 190, 6673-6680.
- [12] Bartneck, M. Schrammen, P.L. Möckel, D. Govaere, O. Liepelt, A. Krenkel, O. Ergen, C. McCain, M.V. Eulberg, D. Luedde, T. et al. The CCR2+ Macrophage Subset Promotes Pathogenic Angiogenesis for Tumor Vascularization in Fibrotic Livers[J]. Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2019, 7, 371-390.
- [13] Li, F. Kitajima, S. Kohno, S. Yoshida, A. Tange, S. Sasaki, S. Okada, N. Nishimoto, Y. Muranaka, H. Nagatani, N. et al. Retinoblastoma Inactivation Induces a Protumoral Microenvironment via Enhanced CCL2 Secretion[J]. Cancer Res. 2019, 79, 3903-3915.
- [14] Korbecki, J. Grochans, S. Gutowska, I. Barczak, K. Baranowska-Bosiacka, I. CC Chemokines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of Receptors CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, and CCR10 Ligands[J]. nt. J. Mol. Sci. 2020, 21, 7619.
- [15] Schulz-Knappe, P. Mägert, H.J. Dewald, B. Meyer, M. Cetin, Y. Kubbies, M. Tomczkowski, J. Kirchhoff, K. Raida, M. Adermann, K. et al. HCC-1, a novel chemokine from human plasma[J]. Exp. Med. 1996, 183, 295-299.
- [16] Tsou, C.L. Gladue, R.P. Carroll, L.A. Paradis, T. Boyd, J.G. Nelson, R.T. Neote, K. Charo, I.F. Identification of C-C chemokine receptor 1 (CCR1) as the monocyte hemofiltrate C-C chemokine (HCC)-1 receptor[J]. Exp. Med. 1998, 188, 603-608.
- [17] Detheux, M. Ständker, L. Vakili, J. Münch, J. Forssmann, U. Adermann, K. Pöhlmann, S. Vassart, G. Kirchhoff, F. Parmentier, M. et al. Natural proteolytic processing of hemofiltrate CC chemokine 1 generates a potent CC chemokine receptor (CCR)1 and CCR5 agonist with anti-HIV properties[J]. Exp. Med. 2000, 192, 1501-1508.
- [18] Münch, J. Ständker, L. Pöhlmann, S. Baribaud, F. Papkalla, A. Rosorius, O. Stauber, R. Sass, G. Heveker, N. Adermann, K. et al. Hemofiltrate CC chemokine 1[9-74] causes effective internalization of CCR5 and is a potent inhibitor of R5-tropic human immunodeficiency virus type 1 strains in primary T cells and macrophages[J]. Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46, 982-990.
- [19] Struyf, S. Stoops, G. Van Coillie, E. Gouwy, M. Schutyser, E. Lenaerts, J.P. Fiten, P. Van Aelst, I. Proost, P. Opdenakker, G. et al. Gene cloning of a new plasma CC chemokine, activating and attracting myeloid cells in synergy with other chemoattractants[J]. Biochemistry 2001, 40, 11715-11722.