

趋化因子对肿瘤生长的影响

郑杰*

(东南大学基础医学院, 病理与病理生理学系, 分子病理研究所, 南京 210009)

摘要 虽然趋化因子早先被认为主要影响炎症和造血过程时白细胞的迁移, 但现在有大量事实显示它们也影响许多肿瘤过程, 像白细胞浸润、血管生成、肿瘤细胞生长、存活、浸润和转移。控制肿瘤细胞内趋化因子网将为肿瘤治疗提供一种选择。

关键词 趋化因子; 趋化因子受体; 肿瘤

早在一个世纪前人们就认识到肿瘤组织总是伴有炎症细胞浸润, 引起炎症细胞浸润的主要因素是趋化因子(chemokines)。近年来有关趋化因子对肿瘤生物学的研究有大量的文献报道, 本文就这方面的问题作一综述。

1 趋化因子及趋化因子受体

趋化因子也称化学趋化性细胞因子(chemotactic cytokines), 是一类小分子肝素结合蛋白, 能趋化白细胞作定向移动, 属于细胞因子中的一个超家族。虽然趋化因子最初发现于炎症, 但现已知它在免疫反应、某些疾病及肿瘤也扮重要角色。目前已至少发现近 50 种趋化因子, 根据其结构和功能不同, 趋化因子被分为 4 类, 包括: CXC(α)、CC(β)、C(γ)、CX3C(δ)趋化因子。CXC 家族目前已发现 16 个成员, 包括 IL-8、IP-10(IFN inducible protein-10)、MGSA/GRO- α (melanoma growth stimulatory activity/growth-related oncogene- α)等, CXC 家族主要趋化中性粒细胞。CC 家族目前最大, 已发现有 28 个成员, 包括 MIP-1 α , β (macrophage inflammatory protein-1 α , β)、MCP-1(macrophage chemotactic protein-1)、RANTES(regulated upon activation, normal T expressed and secreted)等, CC 家族主要趋化单核细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞。C 家族目前有两个成员 XCL1 和 XCL2。CX3C 家族目前只有一个成员 CX3CL1(fractalkine)。

趋化因子通过细胞膜上的特异性受体发挥其生物学功能。趋化因子受体属于 G 蛋白偶联的 7 次跨膜受体, 目前已鉴定的趋化因子受体至少有 20 种^[1]。根据结合配体不同可分为 4 类, CXC 族受体(CXCR)、CC 族受体(CCR)、C 族受体(XCR1)和

CX3C 族受体(CX3CR)。有些趋化因子受体可结合一种以上趋化因子。趋化因子受体主要表达于白细胞, 除此之外, 表皮细胞、内皮细胞、神经细胞和恶性肿瘤细胞也可以表达趋化因子受体。趋化因子与趋化因子受体结合后具有广泛的生物学功能, 影响多种生理和病理过程。

2 趋化因子及趋化因子受体对肿瘤的影响

趋化因子对肿瘤生物学的影响是复杂的。趋化因子对肿瘤的影响表现为问题的两方面。一方面, 有些趋化因子能影响肿瘤细胞的存活, 刺激肿瘤细胞生长和血管形成, 进而促进肿瘤的生长和转移。另一方面, 有些趋化因子可通过趋化免疫活性细胞以及抑制血管形成来抵抗肿瘤的生长和转移, 故可用于抗肿瘤治疗。

2.1 趋化因子促进肿瘤的生长

趋化因子促进肿瘤的生长影响既可以是直接的, 也可以是间接的。

2.1.1 直接促进作用 所谓直接影响即需要肿瘤细胞表面表达趋化因子受体。造血系统恶性肿瘤表达趋化因子受体是可以理解的, 因为它们与白细胞一样都来自造血干细胞。上皮源性恶性肿瘤也能表达趋化因子受体, 这种受体的存在可能影响肿瘤细胞的转化、存活、生长、局部浸润和转移(表 1)^[2-5]。虽然不同的肿瘤细胞表面可能有不同的趋化因子受体, 但肿瘤细胞高表达趋化因子受体主要是 CXCR4、CCR7 和 CXCR3(表 1), 转移的靶器官可以释放其相应配体, 促进定向转移。

最近的研究结果显示肿瘤细胞表达的趋化因子

收稿日期: 2006-11-10 接受日期: 2007-01-25

* 通讯作者。Tel: 025-83272358, E-mail: jiezheng54@126.com

表1 趋化因子受体与人癌

人癌	趋化因子受体
乳腺癌 ^[2, 4-7]	CXCR4, CCR7
卵巢癌 ^[2, 4, 5]	CXCR4, CCR9
前列腺癌 ^[4, 5]	CXCR4, CCR9
胰腺癌 ^[5]	CXCR4
黑色素瘤 ^[4, 5, 6]	CXCR4, CXCR3, CCR7, CCR9, CCR10
食管癌 ^[5]	CXCR4
肺癌 ^[2, 4, 5, 8]	CXCR4, CCR7
头颈癌 ^[5]	CXCR4, CCR7, CXCR5
结直肠癌 ^[4, 5, 9]	CXCR4, CCR7
胃癌 ^[10]	CCR7
膀胱癌 ^[5]	CXCR4
骨肉瘤 ^[5]	CXCR4
神经母细胞瘤 ^[2, 4, 5]	CXCR4
急性淋巴细胞性白血病 ^[4, 5]	CXCR4, CXCR3
慢性粒细胞性白血病 ^[4, 5]	CXCR4, CXCR5, CXCR3
多发性骨髓瘤 ^[4, 5]	CXCR4, CCR1, CXCR3, CXCR6

受体与其器官转移的特异性有关^[5]。例如 Schimanski 等^[9]发现表达 CXCR4 的结肠癌与肿瘤局部淋巴结和远处器官转移有相关性。Muller 等^[6]报道高表达 CXCR4 和 CCR7 的乳腺癌, 容易转移到肺、肝、骨髓、淋巴结等部位, 因为这些地方含较高的 CXCR4 和 CCR7 配体 CXCL12 和 CCL21, 这些配体是吸引乳腺癌细胞在局部停留的主要原因。进一步的研究显示中和 CXCL12/CXCR4 信号通路, 将妨碍人乳癌细胞在肺和淋巴结形成转移。这些研究为将来通过阻遏受体作用, 控制肿瘤转移做了一些基础性工作。

肿瘤组织中通常氧含量降低, 低氧可诱导许多细胞 CXCR4 高表达, 包括肿瘤细胞。低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 涉及 CXCR4 表达上调和 CXCR4 mRNA 的稳定。正常情况下, 肿瘤抑制基因 VHL 通过下调 HIF-1 α 来抑制 CXCR4 表达, 但在低氧时这一过程受到抑制, 可通过 VHL/HIF-1 α 信号通路刺激肿瘤细胞 CXCR4 的表达, 使细胞能处于存活状态^[11]。低氧时肿瘤易发生转移, 也与 CXCR4 表达的激活有关^[5]。

此外 CCR7 也被认为在肿瘤转移中扮演重要角色, CCR7 的配体为 CCL19 和 CCL21。例如, Takanami 等^[8]发现表达 CCR7 的非小细胞肺癌(NSCLC)与肿瘤局部淋巴结转移有相关性。CCR7 被发现存在于胃癌细胞, 这些 CCR7 阳性的胃癌组织与阴性的胃癌组织在淋巴结转移上有显著不同^[10]。类似结果也见于食管癌。

动物模型研究也显示转染 CXCR4 和 CCR7 的细胞, 转移能力增强。如将 CCR7 转染到黑色素瘤 B16

细胞, 能增加该细胞局部淋巴结转移的能力, 这种能力可被抗 CCL21 抗体阻断。而将 CXCR4 转染到 B16 细胞, 则能增加该细胞肺部转移的能力。用不同方法中和这些趋化因子受体, 不仅能降低肿瘤细胞的转移能力, 而且也能降低转移瘤的生长^[5]。

除了 CXCR4 和 CCR7 外, 表1 显示许多肿瘤细胞也表达 CXCR3, 使用 CXCR3 拮抗剂 AMG487 可抑制实验小鼠的肺转移, 但实验小鼠的局部肿瘤生长不受影响, 提示 CXCR3 主要与肿瘤细胞的转移有关^[12]。

目前的观点是某些趋化因子也能直接影响肿瘤细胞的转化、存活、生长和抑制细胞凋亡。Muller 等^[6]的研究还显示 CXCR4 受体只存在于癌细胞中, 而在正常乳腺细胞中没有发现, 这说明 CXCR4 受体的表达与乳腺细胞的恶性转化有关。CXCR4 的配体是 CXCL12, 即间质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1), 它在淋巴造血系统的演化、发育、组织稳态及疾病过程中扮重要角色。CXCL12 既可以趋化表达 CXCR4 细胞作定向移动, 也可以刺激某些正常和肿瘤细胞存活或生长^[4]。CXCL1 和 CXCL8 不仅可结合其自然受体 CXCR2, 而且也可结合到 Kaposi 肉瘤相关病毒 HHV8 编码的受体, 该受体功能上与 CXCR2 类似, 可刺激血管内皮细胞增生, 提示 CXCR2 与 Kaposi 肉瘤生长的自泌样信号有关。研究显示表达 CCL2 的乳腺癌预后较差, CXCL8 在慢性 B 细胞性白血病和卵巢癌细胞中有抗凋亡作用, CCL25 可抑制白血病细胞凋亡。趋化因子普遍的抗凋亡作用, 也提示肿瘤细胞存在趋化因子受体^[11]。

2.1.2 间接促进作用 趋化因子也可以通过间接方式影响肿瘤的生长。肿瘤细胞可通过其分泌的趋化因子或浸润的白细胞分泌的趋化物吸引白细胞、间质细胞和血管内皮细胞到肿瘤组织, 间接影响肿瘤细胞的行为。早在 100 多年前, 人们就认识到肿瘤组织总是伴有白细胞浸润, 虽然对这些白细胞在肿瘤组织中的作用仍有不同认识, 但目前的观点倾向这些白细胞可以促进肿瘤的生长^[13]。这些白细胞能产生生长因子刺激肿瘤生长, 能产生血管形成因子刺激局部组织血管化, 从而刺激肿瘤组织生长, 也能释放蛋白酶降解细胞外基质, 促进肿瘤细胞的浸润和转移。被趋化因子吸引到局部组织的白细胞主要是中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。中性粒细胞主要与局部炎症有关, 巨噬细胞和淋巴细胞除了与局部炎症有关外, 还与肿瘤免疫反应有关。

根据在免疫反应中的角色不同, 巨噬细胞被分为

I型和II型巨噬细胞。I型巨噬细胞主要由微生物产物和IFN- γ 诱导,主要功能是杀死病原微生物、肿瘤细胞和产生大量亲炎的细胞因子;而II型巨噬细胞主要由抗炎因子(如糖皮质激素、IL-4、IL-13和IL-10)诱导,是平衡炎症反应和Th1免疫反应、清除渣滓、促进血管形成、组织重建和修复^[14]。

现在认为肿瘤组织增加肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)浸润预示病人预后差^[13-15]。吸引单核细胞进入肿瘤组织的主要趋化因子是CCL2(MCP-1)和CCL5(RANTES)。这些浸润在肿瘤组织的巨噬细胞,被瘤细胞“教育”成极化的(polarized)II型巨噬细胞。虽然这一过程的分子机制尚不清楚,但与巨噬细胞和肿瘤细胞的相互作用有关。这种极化的II型巨噬细胞抗原提呈能力差,表现为高分泌IL-10和低分泌IL-12,细胞表面有甘露糖受体(mannose receptors, MR)和清道夫受体(scavenger receptors, SR)。这些极化的II型巨噬细胞通过产生IL-10、TGF- β 和前列腺素E₂,干扰了正常的抗肿瘤免疫机制,促进肿瘤生长和演进^[14]。

分析乳腺癌病人组织和血清样本也显示,CCL2和CCL5的升高与肿瘤的晚期阶段、早期复发和预后差有相关性^[16]。动物实验也显示类似的结果^[16]。已发现能产生CCL2的人类肿瘤有肉瘤、胶质瘤、肺肿瘤、乳癌、宫颈癌、卵巢癌、黑色素瘤等,能产生CCL5的人类肿瘤有乳癌、黑色素瘤等。不像其他细胞因子,趋化因子在正常人外周血仅有微微克(10^{-12} 克)浓度,但肿瘤病人趋化因子浓度可高于正常人,因此有人认为测定血中的CCL2和CCL5的浓度可作为判断肿瘤病人预后的标志物。

TAMs除了产生CCL2外,还被认为是局部血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和IL-8(CXCL8)来源之一。VEGF和IL-8可促进血管生成,为肿瘤生长提供营养,并为血道转移提供可能。而且TAMs与VEGF的关系是一正反馈关系,因为VEGF可趋化TAMs^[15]。TAMs还可通过释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)来促进肿瘤细胞的浸润和转移。TAMs还可产生CCL22,它可吸引调节性T(regulatory T, Treg)细胞进入肿瘤,Treg细胞可通过CCR4抑制抗肿瘤T细胞免疫。

Th细胞可分成Th1或Th2,它们对不同的趋化因子发生反应,Th1细胞特征性表达CCR1、CXCR3和CCR5,能吸引Th1细胞的趋化因子有CXCL10、

CXCL9、CCL2、CCL3、CCL5和CXCL1;Th2细胞特征表达CCR4、CCR3,能吸引Th2细胞的趋化因子有CCL2、CCL17、CCL11和CCL22。Th1细胞的作用一般被认为能抑制肿瘤生长,而Th2细胞则能聚集并激活TAMs,释放免疫抑制因子,颠覆Th1细胞的抗肿瘤作用,产生一个免疫抑制的微环境。例如Hodgkin淋巴瘤局部有大量Th2细胞和嗜酸性粒细胞的浸润,这些细胞不仅有助于肿瘤细胞的存活和增生,而且能产生一个免疫抑制的环境。另外TAMs也可释放CCL2,能吸引Th2细胞局部浸润,刺激II型炎症反应。Kaposi肉瘤病毒基因组可编码趋化因子(vMIP1、II、III),选择性地趋化极化的Th2细胞,从而促进肿瘤生长。研究显示,在肾癌和黑色素瘤患者,Th2细胞局部浸润和肿瘤的进展有相关性^[17]。

除了白细胞外,间质成纤维细胞也能释放趋化因子,影响肿瘤生物学行为。研究显示间质细胞来源的CXCL12可通过其受体CXCR4刺激肿瘤组织血管形成^[18],这种情况特别常见于乳腺癌的成纤维细胞。

肿瘤的生长是依赖于新生血管。CXC类趋化因子含有促进和抑制血管形成的两类趋化因子。CXC类趋化因子的氨基端决定着趋化因子结合受体的特异性,例如,在CXC类趋化因子的氨基端含有ELR(谷氨酸-亮氨酸-精氨酸的缩写,ELR⁺)模体的是血管生成因子,而不含ELR(ELR⁻)的则是血管抑制因子^[19],造成这种差异的原因是CXC类趋化因子的氨基端决定其与内皮细胞受体结合的特异性。ELR⁺有CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL7和CXCL8,它们通过与内皮细胞上的特异性受体CXCR2结合,刺激血管形成,从而促进肿瘤生长,并为肿瘤血道转移提供可能。ELR⁻有CXCL4(platelet factor-4, PF-4)、CXCL4L1、CXCL9/MIG、CXCL10/IP-10、CXCL11和CXCL14等,这其中大多数是IFN诱导的趋化因子,它们通过与内皮细胞上的特异性受体CXCR3结合,干扰血管形成而抑制肿瘤生长。

CC亚家族中CCL1(I-309)、CCL2(MCP-1)和CCL11(eotaxin)在体外试验中也有诱导血管形成的功能,尽管目前还不完全清楚趋化因子是直接还是间接作用于内皮细胞。

2.2 趋化因子抑制肿瘤的生长

抗肿瘤免疫主要由细胞免疫和体液免疫来完成。T细胞的激活依赖于树突状细胞(dendritic cell, DC)提供的信号。DC在分化成熟过程中表达包括

CCR1、CCR2、CCR5 和 CCR6 等多种趋化因子受体,而成熟的 DC 主要表达 CCR7。CCR7 的配体是 CCL19 和 CCL21,两者均显示有抗肿瘤作用^[20]。给患肺癌小鼠注射转染有 CCL21 的 DC,3 周后 60% 的肺癌小鼠得到根治,注射转染有 CCL21 的成纤维细胞,有 25% 的肺癌小鼠得到根治,而仅注射 DC 的小鼠,仅 12% 的肺癌小鼠得到根治^[21],提示 CCL21 的抗肿瘤作用。CCL21 的抗肿瘤作用需要 CXCL9、CXCL10 和 IFN- γ 参与,是 CXCR3 配体依赖性^[20,21]。CCL19 和 CCL21 的抗肿瘤性质,还与 T 细胞和 NK 细胞表面都表达 CCR7 有关,T 细胞和 NK 细胞被认为是抗肿瘤的效应细胞。大量表达 CCL20(MIP3 α)也可通过趋化 DC 来激活肿瘤特异性细胞毒 T 细胞来抑制肿瘤生长。

如前所述,CXCL9、CXCL10、CCL2、CCL3、CCL5 能趋化 Th1 细胞,Th1 细胞能产生 IFN- γ 和 IL-2,有助于细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤作用。IFN 也能诱导 ELR⁻ 的趋化因子表达,抑制肿瘤内血管形成^[19],进而抑制肿瘤生长。IL-10 和 IL-12 的抗肿瘤作用也被认为与 CXCL9 和 CXCL10 的血管抑制作用有关。CXCL10 的表达水平与非小细胞肺癌(NSCLC)患者的预后呈正相关,用抗 CXCL10 抗体给小鼠注射可促进肿瘤生长。CXCL4 是 ELR⁻ 的趋化因子,对血管形成有抑制作用,这种血管形成抑制作用被认为与其干扰碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和 VEGF 的功能有关。动物模型研究显示用转基因的方法导入 CXCL4 可抑制胶质瘤的生长。

如前所述,主要抑制血管形成的趋化因子受体是 CXCR3。CXCR3 也被发现存在于 Th1 效应 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、激活的 B 细胞和 NK 细胞,因此 CXCR3 被认为在 Th1 细胞介导的细胞免疫反应中扮重要角色。除了参与抗肿瘤免疫外,CXCR3/CXCR3 配体也能抑制血管生成,因此有人称之为“免疫-血管抑制 (immuno-angiostasis)”,即促进 Th1 免疫,同时也抑制血管生成^[19]。这种情况与结核杆菌诱导的免疫反应类似^[19]。

虽然 TAMs 现在一般被认为与肿瘤的进展和预后差有关,但也有人认为在某些情况下它们发挥抑制肿瘤生长功能。例如在 IFN- β 基因治疗前列腺癌过程中,肿瘤组织中浸润的巨噬细胞扮重要的抗肿瘤角色^[22]。

3 趋化因子和趋化因子受体作为肿瘤治疗

的靶点

根据以上知识,研究人员考虑将趋化因子和趋化因子受体作为肿瘤治疗的靶点,这种治疗战略无非就是抑制趋化因子对肿瘤的刺激作用,增强趋化因子的抗肿瘤作用。有关趋化因子生物治疗肿瘤的实验结果既有积极的,也有不一致,甚至有相反的结果报道,这可能主要是由于依据不同的肿瘤模型和趋化因子所致。

3.1 抗 IL-8 治疗肿瘤

IL-8 是 ELR⁺ 的 CXCL,具有趋化和刺激血管内皮细胞生长的活性,肿瘤组织内 IL-8 的水平与局部的血管密度呈正相关。IL-8 抗体和 IL-8 的反义寡核苷酸具有阻断 IL-8 刺激血管形成的作用,动物研究显示 Abgenix 公司研发的 IL-8 抗体 ABX-IL8 具有抑制黑色素瘤生长和转移的能力^[23],但由于 ABX-IL8 尚未达到治疗牛皮癣的试验要求,ABX-IL8 尚未应用到病人治疗,因此 IL-8 抗体的肿瘤病人治疗价值仍有待进一步评估。

3.2 CXCL12/CXCR4 信号轴作为肿瘤治疗靶点

由于许多肿瘤细胞表达 CXCR4,它与肿瘤的进展和转移有关,因此阻断 CXCL12/CXCR4 信号轴将抑制肿瘤的进展和转移^[4]。体内的研究已显示阻断 CXCL12/CXCR4 信号轴可通过抑制血管生成来抑制肿瘤生长,这种血管生成抑制作用是独立于 VEGF/VEGFR 信号途径。动物实验显示利用抗 CXCR4 单克隆抗体可以抑制人乳腺癌细胞在裸鼠体内淋巴结的转移^[6]。另外几个 CXCR4 的小分子拮抗剂(例如 AMD3100, ALX40-4C, BKT140 等)也被用于人体肿瘤治疗,这些 CXCR4 的小分子拮抗剂起初主要用于 HIV 感染的治疗,因为 CXCR4 是 HIV 进入细胞的辅助因子。AMD3100 早先用于骨髓移植后干细胞的动员,现在发现它也可抑制乳腺癌细胞在体外的迁移反应,通过诱导肿瘤细胞凋亡从而抑制脑肿瘤生长。ALX40-4C 是 CXCR4 中和抗体,含 9 个精氨酸残基的寡肽,这种强阳离子化合物可抑制嗜 T 淋巴细胞病毒与带负电荷的 CXCR4 胞外区的接触,因此可阻断 CXCR4 功能。在肿瘤研究方面,有人发现 ALX40-4C 可抑制乳腺癌细胞的浸润,而不影响其存活,因此有人推测 ALX40-4C 可用于预防乳癌的扩散^[7]。

Li 等^[24]发现 HER2 可触发乳腺癌 CXCR4 表达,抑制配体诱导的 CXCR4 降解。由于有 25% 左右的乳腺癌有 HER2 表达,因此 HER2 和 CXCR4 表达在乳腺

癌有相关性,反过来用HER2的单克隆抗体(Herceptin)也可下调CXCR4的表达。

需要注意的是由于CXCL12/CXCR4信号轴在人体具有重要的生理功能,在使用CXCR4抑制剂时需考虑可能带来的副作用^[2]。

3.3 肿瘤的抗CCL2和CCL5治疗

现在一般认为TAMs与肿瘤的进展和预后差有关,能够趋化单核细胞进入肿瘤组织是CCL2,也包括CCL5。CCL2除了能趋化单核细胞外,还是一潜在的血管形成刺激因子。CCL2这种刺激血管形成的功能与它趋化单核细胞有关,这一点不同于VEGF,VEGF刺激血管形成不需要单核细胞参与。CCL2刺激血管形成的机制除了与其趋化的单核巨噬细胞释放VEGF、TNF α 、IL-6和IL-8有关外,另外还与CCL2经内皮细胞上受体CCR-2,调节MT1-MMP(membrane-type 1 matrix metalloproteinase)和VEGF活性有关。由于这些特性,CCL2是一潜在的治疗靶点,用单克隆抗体中和CCL2生物活性可以抑制肿瘤血管形成。

另外小鼠动物模型,通过长期使用Met-CCL5(CCL5受体CCR5的拮抗剂)抑制单核细胞的浸润,从而抑制肿瘤的生长^[25]。

4 小结

现在有越来越多的研究结果显示不同肿瘤细胞存在趋化因子受体,肿瘤细胞存在的趋化因子受体影

响着肿瘤的生长、浸润、淋巴结和远处器官转移。肿瘤细胞周围的其他间质细胞也影响肿瘤细胞的生物学行为。控制肿瘤细胞内趋化因子网络将为肿瘤治疗提供一种新的选择。检测肿瘤细胞表面的趋化因子受体有助于判断肿瘤病人的治疗反应和预后。

参考文献 (References)

- [1] Rollins BJ. *Eur J Cancer*, 2006, **42**: 760
- [2] Balkwill F. *Semin Cancer Biol*, 2004, **14**: 171
- [3] Tanaka T *et al.* *Cancer Sci*, 2005, **96**: 317
- [4] Burger JA *et al.* *Blood*, 2006, **107**: 1761
- [5] Zlotnik A. *Int J Cancer*, 2006, **119**: 2026
- [6] Muller A *et al.* *Nature*, 2001, **410**: 50
- [7] Bachelder RE *et al.* *Cancer Res*, 2002, **62**: 7203
- [8] Takanami I. *Int J Cancer*, 2003, **105**: 186
- [9] Schimanski CC *et al.* *Clin Cancer Res*, 2005, **11**: 1743
- [10] Mashino K *et al.* *Cancer Res*, 2002, **62**: 2937
- [11] Phillips RJ *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 22473
- [12] Walser TC *et al.* *Cancer Res*, 2006, **66**: 7701
- [13] Balkwill F *et al.* *Cancer Cell*, 2005, **7**: 211
- [14] Mantovani A *et al.* *Semin Cancer Biol*, 2004, **14**: 155
- [15] Lu H *et al.* *Mol Cancer Res*, 2006, **4**: 1
- [16] Ben-Baruch A. *Semin Cancer Biol*, 2006, **16**: 38
- [17] Tatsumi T *et al.* *J Exp Med*, 2002, **196**: 619
- [18] Orimo A *et al.* *Cell*, 2005, **121**: 335
- [19] Strieter RM *et al.* *Eur J Cancer*, 2006, **42**: 768
- [20] Sharma S *et al.* *J Immunol*, 2000, **164**: 4558
- [21] Yang SC *et al.* *Clin Cancer Res*, 2004, **10**: 2891
- [22] Zhang F *et al.* *Clin Cancer Res*, 2002, **8**: 2942
- [23] Huang S *et al.* *Am J Pathol*, 2002, **161**: 125
- [24] Li YM *et al.* *Cancer Cell*, 2004, **6**: 459
- [25] Robinson SC *et al.* *Cancer Res*, 2003, **63**: 8360

Effects of Chemokines on Cancer

Jie Zheng*

(Department of Pathology and Pathophysiology, Institute of Molecular Pathology, School of Basic Medical Science, Southeast University, Nanjing 210009, China)

Abstract Although chemokines have been thought of primarily as controlling leukocyte trafficking in inflammation and hematopoiesis, there is now accumulating evidence indicates that they are also involved in a number of tumor-related processes, such as the leukocyte infiltrate, angiogenesis, tumor cell growth, survival, invasion, and metastasis. Manipulation of the tumor chemokine network could have therapeutic potential in cancers.

Key words chemokines; chemokine receptors; cancer

Received: October 10, 2006 Accepted: January 25, 2007

*Corresponding author. Tel: 86-25-83272358, E-mail: jiezheng54@126.com