

CXCR7 与肿瘤发生、血管生成和免疫反应

晏小清 蔡绍哲*

(重庆大学生物工程学院, 重庆 400044)

摘要 CXCR7 [chemokine (C-X-C motif) receptor 7]是一个新发现的基质细胞衍生因子-1 (stroma-cell derived factor 1, SDF-1)受体。在 SDF-1 调控的生命过程中, 它发挥着与 CXCR4 不尽相同但又相互协调的重要作用。CXCR7 与细胞的存活、增殖、分化发育以及粘附和运动具有密切的关系, 并在肿瘤发生、血管生成和免疫反应中起着重要的作用。在综述已有对 CXCR7 研究的基础上, 本文探讨了 CXCR7 在肿瘤发生、血管生成和免疫反应中可能的作用机制, 以及作为相关疾病治疗靶标的潜力。

关键词 CXCR7/RDC-1; 基质细胞衍生因子-1; 肿瘤; 血管生成; 免疫

趋化因子及其受体在胚胎发育以及生后的许多重要生命过程中都发挥着重要的作用。基质细胞衍生因子-1 (stroma-cell derived factor 1, SDF-1)是一种重要的趋化因子, 它在许多重要的生理病理进程, 包括: 心脏和神经的发育、干细胞运动、新血管生成、血管发生、细胞凋亡和肿瘤发生中都起着重要的调控作用。在这些进程中, CXCR4 [chemokine (C-X-C motif) receptor 7]一直被认为是 SDF-1 的唯一受体^[1], 但最近人们发现了一个新的 SDF-1 受体——CXCR7^[2,3]。

CXCR7, 又称为 RDC1 或 CCX-CKR2, 是由 RDC1 基因编码的 7 次跨膜蛋白。CXCR7 在哺乳动物中高度保守, 处于小鼠的一号染色体和人类的二号染色体上, 与 CXCR4、CXCR2 和 CXCR1 基因处于同一染色体的临近位置, 并且与 CXCR2 有较高的基因序列相似性^[4]。配基结合实验证实了 CXCR7 与趋化因子 SDF-1 (CXCL12)^[2,3]和 I-TAC (CXCL11)^[3]都有很强的亲和性, 表明 CXCR7 是 SDF-1 的受体。阻断 CXCR7 能够抑制 CXCR7⁺ 细胞向 SDF-1 的趋化, 而阻断 CXCR4 不影响其趋化^[2], 这表明 CXCR7 是一个独立于 CXCR4 的 SDF-1 受体。

作为一个新发现的趋化因子受体, CXCR7 与一般的趋化因子受体存在一些差异。一方面, 早先发现的趋化因子受体大多是 G 蛋白偶联受体, 通过偶联的 G 蛋白来转导信号^[5], 它们第二个胞内环的 N 端包含了一个保守的 DRYLAIV 基序, 这段序列被认为是偶联 G 蛋白所必须的。但 Thelen 等^[6]通过基因比对发现 CXCR7 在该段有两个蛋白质位点发生改变, 所以目前还不能证明 CXCR7 和 G 蛋白偶联。另一方

面, 一般的趋化因子受体被配体活化后, 会引起细胞钙流变化并激活级联信号通路。而 SDF-1 活化 CXCR7 后, 并不会引起细胞钙流的变化和细胞迁移, 也不会激活细胞内的 MAP 激酶或者 PI3 激酶/PKB 等级联信号通路^[3]。

1 CXCR7 的功能

同为 SDF-1 的受体, CXCR7 与 CXCR4 有相同的功能又有各自的特色。敲除 CXCR4 基因的小鼠因 B 淋巴细胞生成严重减少, 胎肝中骨髓作用减弱、骨髓成髓作用消失、小脑发育异常等造血系统和神经系统的重大缺陷而胎死于围产期^[1]。表明 CXCR4 在 B 淋巴细胞的生成和神经系统的发育中起重要作用。而敲除 CXCR7 基因的小鼠主要死于室间隔缺损和半月瓣畸形, 其 B 淋巴细胞生成并不受影响。并且完全敲除 CXCR7 的小鼠与条件性敲除内皮组织 CXCR7 基因的小鼠表现出相同的表型^[7], 表明 CXCR7 在心脏瓣膜形成、血管保护、内皮细胞的生长和存活中起关键作用。虽然 CXCR7 在体内的确切功能尚不清楚, 但目前的研究已经发现 CXCR7 与细胞的存活与增殖、细胞粘附以及 SDF-1 浓度梯度的形成有密切关系(图 1)。

1.1 细胞的存活与增殖

CXCR7 能够增强细胞的存活能力。在体外, 用低血清培养基(1% FBS)培养的野生型乳腺癌细胞难

收稿日期: 2009-07-16 接受日期: 2009-11-20

国家自然科学基金资助项目(No.10872224)

* 通讯作者。Tel: 023-65112097, Fax: 023-65102507, E-mail:

sxcai@cqu.edu.cn

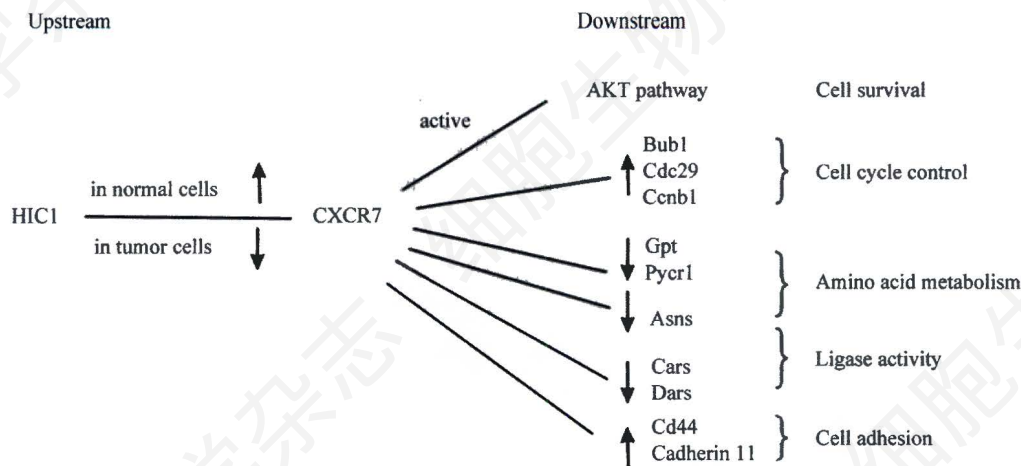


Fig.1 Some upstream regulation gene and downstream target genes of CXCR7

以存活,而高表达 CXCR7 的乳腺癌细胞却能耐受同样的培养条件,顺利的进入对数生长期,并在数天后进入平台期^[3]。因为 CXCR7 能够激活 AKT 信号通路,这可能使得细胞有更强的生存优势^[8]。

CXCR7 还能增强细胞的增殖能力。SDF-1 能够促进细胞的增殖,而阻断 CXCR7 能够抑制这种促进作用。虽然 CXCR4 对这种促进作用也有很大贡献^[9-13],但在 CXCR7 高表达的细胞(如 KEPI 癌细胞)中,SDF-1 促进细胞增殖的作用几乎是特异性地由 CXCR7 介导的^[14]。可能与 CXCR7 能够上调 Bub1、Cdc29、Ccnb1 等与细胞周期调控相关基因的表达水平有关^[15]。

1.2 细胞粘附

CXCR7 在癌细胞、干细胞与血管内皮细胞的粘附中起重要作用。野生型的 MDA MB 435s 乳腺癌细胞不能与处于未激活状态、不表达 CXCR7 的正常人脐静脉内皮细胞粘附。而向乳腺癌细胞转染 CXCR7,或用 TNF- α 和 IL-1 β 激活 HUVEC 使其表达 CXCR7,都能使两者粘附显著增强^[3]。而特异性阻断 CXCR7 能够抑制人肾祖细胞与内皮细胞的粘附^[16]。

细胞的粘附主要是通过整合素(integrin)来实现的。与 SDF-1 结合的 CXCR4 能够触发 Gi 蛋白信号通路,激活整合素。虽然 CXCR7 作为一个有争议的 G 蛋白偶联受体,并不能单独支持 SDF-1 诱导的整合素激活,但完整的 CXCR7 却是 SDF-1 激活 VLA-4 所必须的。有研究^[17]认为这可能与 CXCR4 与 CXCR7 的表达位置有关。CXCR4 主要在细胞表面表达,而 CXCR7 主要在细胞胞内靠近质膜的位置表达,在细胞表面表达得很少。在细胞表面表达的 CXCR4 结

合 SDF-1 后发生重排,通过偶联的 G 蛋白激活下游的级联信号通路激活整合素。在这一过程中,CXCR4 重排是一个关键的步骤。CXCR7 与 CXCR4 的表达位置相近,CXCR7 阻滞剂与 CXCR7 结合可能会通过位阻效应阻碍 CXCR4 的重排,影响下游级联信号通路的激活,抑制整合素的表达,进而影响细胞粘附。

1.3 清除 SDF-1, 塑造 SDF-1 浓度梯度

CXCR7 能够通过结合并内化 SDF-1,并将其运送至溶酶体降解,来调整胞外的 SDF-1 浓度。从而塑造 SDF-1 的浓度梯度,影响细胞的趋化。

斑马鱼原生生殖细胞(PGC)能够由 SDF-1 α 诱导定向迁移到生殖腺发育处^[18,19]。用吗啉反义核苷酸减少 CXCR7 翻译,PGC 则遍布在整个胚胎中,表明阻断 CXCR7 翻译能够抑制细胞极化,并导致 PGCs 迁移的混乱。然而 CXCR7 并不是在 PGCs 上特异性地表达,而是在整个胚胎中均有表达。在胚胎早期,迁移的原生殖细胞 CXCR7 表达量不高,影响原生殖的迁移主要是迁移细胞周围组织的 CXCR7 表达^[20]。

体细胞的 CXCR7 如何影响毗邻的生殖细胞的迁移呢?有两种简单的模型可能能够解释:一种是 CXCR7 可能通过一定的信号通路来影响细胞迁移,比如调控一些与细胞-基底相互作用有关的粘附分子;另一种是 CXCR7 直接改变 SDF-1 α 的活性来影响细胞迁移,比如从胞外区域将 SDF-1 α 移除。目前没有任何证据能够证明 CXCR7 能够激活下游信号通路。在斑马鱼生殖细胞迁移的过程中,就没发现任何 CXCR7 激活的下游信号通路。而有很多证据显示 CXCR7 能够结合、内化并清除 SDF-1。这些证据包括:(1)绿色荧光蛋白标记的 SDF-1 与 CXCR7 共

定位,并且在过表达 CXCR7 的细胞中被内化;(2)降低 CXCR7 活性能够增强 SDF-1 诱导的 CXCR4 内化;(3)在斑马鱼胚胎中,抑制 CXCR7 活性和提高 SDF-1 的水平都能够抑制生殖细胞的迁移能力;(4)预先培养过 CXCR7⁺ 细胞的 SDF-1 条件培养基诱导人胚肾细胞(HEK293) CXCR4 内化的能力减弱了;(5)迁移的生殖细胞避开了 CXCR7 高表达细胞所在区域^[8]。这些证据表明, CXCR7 能够清除 SDF-1, 改变周围环境中 SDF-1 的浓度, 塑造 SDF-1 浓度梯度, 进而调控斑马鱼生殖细胞的迁移。

2 CXCR7 在生理、病理过程中的作用

2.1 CXCR7 与肿瘤发生发育

CXCR7 在肿瘤组织中有普遍表达。它在乳腺癌^[21]、肺癌^[3,21]、前列腺癌^[22]等多种人类早期肿瘤,以及肿瘤中新生的血管系统中都有表达^[21]。卡波济肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)能够使内皮细胞变异而产生致癌性,用 KSHV 感染的真皮微血管内皮细胞会使其 CXCR7 的表达明显升高。异位表达 CXCR7 能够促进 3T3 细胞形态改变,而阻断 CXCR7 的表达能够抑制 3T3 细胞形态改变^[22]。这些体外实验都表明 CXCR7 是一个致癌基因。向裸鼠体内分别注射野生型的乳腺癌细胞、转染了空质粒的乳腺癌细胞和高表达 CXCR7 的乳腺癌细胞后发现,植入高表达 CXCR7 乳腺癌细胞的裸鼠体内形成的肿瘤比植入其他两种细胞的小鼠形成的肿瘤要更大、更重,并且这种差异是与 CXCR4 无关的^[20],而阻断 CXCR7 表达可以抑制癌细胞形成病灶^[2,23]。I 期非小细胞型肺癌(nonsmall cell lung cancer, NCLC)术后复发病人的 CXCR7 表达比没有复发的病人明显高,而 CXCR7 高表达的病人的五年无病生存率比 CXCR7 低表达的病人明显要低^[24]。HIC1 (hypermethylated in cancer 1) 是一个重要的抑癌基因,在正常细胞(成纤维细胞)中, HIC1 上调 CXCR7 的表达;而在肿瘤细胞(人骨肉瘤细胞)中, HIC1 却下调 CXCR7 的表达^[25]。证实 CXCR7 在肿瘤病理进程中起重要的作用。

CXCR7 在肿瘤发生发展中的作用可能与如下环节有关:首先, CXCR7 在癌细胞的存活与增殖中起关键作用。CXCR7 可以增强肿瘤细胞对环境的耐受能力,在缺乏血清(1% 血清)的组织培养基中,野生型乳腺癌细胞大量凋亡;而转染了 CXCR7 的乳腺癌细胞则能够很好地耐受这种环境,进入对数生长期^[3]。CXCR7 还可以介导 SDF-1 对癌细胞增殖的促进作用。

在同时表达 CXCR4 和 CXCR7 的癌细胞中(如: Panc02 胰腺癌细胞), SDF-1 能够通过 CXCR4 和 CXCR7 途径促进细胞增殖。而对离体条件下不表达 CXCR4,只表达 CXCR7 的癌细胞(如: CT26 癌细胞), SDF-1 则完全通过 CXCR7 途径来促进其增殖,沉默 CXCR7 能够完全阻断这种促进作用^[15]。

其次, CXCR7 能够促进肿瘤的转移和侵袭。前列腺癌细胞内 CXCR7 表达水平越高,肿瘤恶性程度越高,越具有侵袭性^[22]。而将野生型癌细胞和含 CXCR7-RNAi 的癌细胞通过尾静脉注射分别注入小鼠体内发现:注射野生型癌细胞的小鼠在肺部出现的肿瘤块要更多^[20]。CXCR7 促进肿瘤转移和侵袭的能力可能与它能促进肿瘤细胞与内皮细胞粘附有关,因为与血管内皮的粘附是癌细胞侵袭的始动步骤。野生型乳腺癌细胞不能与处于未激活状态,不表达 CXCR7 的正常人脐静脉内皮细胞粘附,而向乳腺癌细胞中转染 CXCR7,或用 TNF- α 和 IL-1 β 激活 HUVEC 使其表达 CXCR7,都能使两者粘附显著增强^[3]。CD44 和钙粘蛋白 11 可能是在粘附中起重要作用的下游蛋白。

再次, CXCR7 还与肿瘤血管生成相关。正常血管内皮细胞不表达 CXCR7,而活组织检查发现肿瘤组织附近新生血管网络的内皮细胞有 CXCR7 的表达^[22]。实验性肿瘤移植也证实肿瘤血管内皮表达 CXCR7,并且其表达与植入肿瘤的 CXCR7 的表达水平和受试动物的免疫能力无关^[21]。这些结果显示 CXCR7 可能与肿瘤的血管生成存在着重要联系(参见下节)。

2.2 CXCR7 与血管生成

血管生成是指在机体生长发育过程中或创伤修复、缺血缺氧和炎症等情况下,原有微血管上出芽形成新毛细血管的过程。在肿瘤的研究中,人们已经发现 CXCR7 在肿瘤新生血管中高表达,这一事实使得人们开始关注 CXCR7 在血管生成的作用。

CXCR7 是一个缺氧诱导基因,缺氧能够大幅上调原代人单个核细胞^[26]和人微血管内皮细胞^[27] CXCR7 基因的表达。而在血管生成中,缺氧是一个重要的诱因^[28]。

此外,我们还发现 CXCR7 在内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)也是高表达(未发表)。EPCs 是在血管生成过程中起着重要的开关作用的内皮前体细胞^[29]。最初在骨髓中处于一种静息状态的 EPCs 被一些特殊的信号通路刺激后,从骨髓中被动员出来,进入外周血液循环^[30]。随后, EPCs 被募集

并停留在缺血部位^[31,32], 掺入到血管生成部位^[33]并原位分化成内皮细胞^[34], 从而启动血管生成。在这一过程中, CXCR7起着重要的调控作用。

首先, CXCR7能够促进EPCs的募集。SDF-1浓度梯度能趋化并募集EPCs到血管生成部位, 而CXCR7与SDF-1浓度梯度的塑造关系密切。Schönemeier等^[35]通过对大鼠局部缺血的大鼠进行原位杂交分析发现: 在未受损的皮质区, 神经细胞中CXCR7的表达存在着一个持续长达4天的升高; 而在缺血区域, CXCR7很少表达, 并且基本集中在血管上。而局部缺血后的第2天到第10天内, 梗死区域及其周边区域募集了大量的表达CXCR4的细胞, 但并没有表达CXCR7的细胞。我们认为在这一过程中, CXCR7主要起塑造SDF-1浓度梯度的作用。由于大鼠局部缺血而导致的局部缺氧, 使得在缺血区域SDF-1高表达, 从而在缺血区域及其周边区域形成一个局部SDF-1高浓度区。但能有效的募集CXCR4⁺细胞并不是高SDF-1浓度, 而是高SDF-1浓度梯度。缺血区周边区域高表达的CXCR7能够结合并清除SDF-1, 有效降低该区域SDF-1浓度, 而缺血区由于CXCR7表达量很少, 依然能保持一个高的SDF-1浓度。通过这种方式, CXCR7构建了一个从缺血周边区域到缺血区域的由低到高的SDF-1浓度梯度, 这个浓度梯度能够有效地将CXCR4⁺细胞, 包括EPCs, 募集到缺血区域, 启动血管生成。

其次, CXCR7还能促进EPCs在内皮层上的停留, 使其更容易掺入血管生成部位。细胞的粘附主要是通过整合素来实现的。VLA-4能够介导CD34⁺细胞在VCAM-1表面粘附, 而CXCR7是SDF-1激活VLA-4所必须的。在有流体剪切存在的情况下, 特异性阻断CXCR7通过能够干扰CD34⁺细胞在内皮层的停留^[17], 使其难以粘附并掺入血管新生部位, 从而抑制血管生成。

再次, CXCR7可能在胞外基质的重构中也起重要作用。Miao等^[21]发现CXCR7表达水平与许多分泌蛋白的水平相关, 其中与基质金属蛋白酶-3(MMP-3)的关系特别密切, 这意味着CXCR7可能还与胞外基质的重构有关联。而胞外基质的重构是新血管形成与稳定的关键之一, 这也使得CXCR7与血管生成中的研究更加让人期待。

2.3 CXCR7与免疫反应及免疫疾病

CXCR7与机体免疫反应及免疫疾病关系密切。CXCR7最早是在T淋巴细胞的趋化实验中被证实是SDF-1的新受体^[2], 阻断CXCR7的表达能够抑制

SDF-1诱导的T淋巴细胞趋化, 并且这种抑制作用是不依赖于CXCR4的。同时抑制CXCR4和CXCR7有协同作用, 其抑制细胞迁移的效果要好于单独抑制CXCR4或者抑制CXCR7。除T淋巴细胞迁移外, CXCR7还与免疫系统中B淋巴细胞的发育、效应B细胞的存活与功能发挥、机体自身免疫耐受及获得性免疫缺陷病毒感染等生理病理现象密切相关。

从B细胞祖细胞, B细胞前体细胞, IgM⁺B细胞到IgG⁺B细胞, 随着B细胞的成熟, CXCR7在细胞表面的表达逐渐升高, CXCR7与B淋巴细胞的发育可能有密切的联系。CXCR7⁺记忆B细胞比CXCR7⁻记忆B细胞有更强的存活和增殖能力, 也更容易转化成抗原敏感细胞并分泌免疫球蛋白^[36], 表明CXCR7在记忆B细胞的存活及向浆细胞的转化中起作用。

哺乳动物的免疫反应在抗感染中必须以保证机体的自我耐受性和有限的免疫并发症为前提, 而CXCR7的表达对机体自我耐受性有重要意义。趋化因子对炎症中白细胞归巢和募集是十分关键的, 但过度表达趋化因子对宿主是有害的(如再灌注损伤中的生长因子高表达), 因此必须清除过量的趋化因子, 这个任务通常是由诱饵受体来完成的。典型的诱饵受体如GPCRs D6、DARC、CCX-CKR等, 都能够结合并内化趋化因子而不引起细胞的典型响应。同时, 由于需要不停地清除趋化因子, DARC必须将趋化因子运输到溶酶体降解后再循环回细胞表面^[6]。CXCR7与SDF-1结合后不会引起细胞典型响应(如: 调节细胞钙流和激活一些典型的信号通路), 其在细胞表面的表达也与已知的诱饵受体很相似。并且在斑马鱼原生殖细胞趋化实验中, 已经证实CXCR7能够将SDF-1内化并运送至溶酶体降解^[8]。

CXCR7还与免疫缺陷病毒的感染关系密切。CXCR7是一个免疫缺陷病毒(HIV)敏感基因, 在与自身免疫疾病相关的缘带B细胞上差异表达, 可以作为HIV-1、HIV-2和猴免疫缺陷病毒(SIV)感染的共同受体^[37]。目前, 已经有10多个G蛋白偶联受体被确认为HIV-1、HIV-2和SIV的共同受体。Shimizu等^[37]通过基因比对发现HIV与SIV的共受体胞外氨基末端络氨酸残基均高度保守, 而CXCR7在这一段也是高度保守的。CXCR7在易受HIV和SIV病毒感染的脑衍生细胞和外周血淋巴细胞中都有表达, 而在对这两种病毒有抗性的巨噬细胞中没有表达。NP-2/CD4细胞对HIV-1、HIV-2和SIV均有绝对的抗性。但转导了CXCR7基因后, 细胞获得了对HIV-1较弱的易感性。证实了CXCR7是一个免疫缺陷病毒复

合受体, 从而进一步阐明了 CXCR7 与免疫反应的密切联系。

3 展望

作为一个新发现的 SDF-1 受体, CXCR7 在组织中广泛表达。在脑、心脏、肾、脾、原发性肿瘤组织和外周血淋巴细胞中都发现了其表达。目前已经发现 CXCR7 在细胞的存活和增殖、细胞粘附以及 SDF-1 浓度梯度的塑造中起重要作用, 并且与肿瘤发生与转移、干细胞迁移、血管生成、机体免疫有很大的关联, 还有研究^[38]指出 CXCR7 和风湿性关节炎的发病有关。特异性阻断 CXCR7 能够抑制肿瘤灶的形成和肿瘤转移, 阻碍干细胞正常迁移, 而异位表达 CXCR7 则会降低细胞对免疫缺陷病毒的抗性。CXCR7 可能可以作为肿瘤、缺血相关疾病、艾滋病等疾病的治疗靶标, 为这些疾病的治疗提供一个新的思路。此外, CXCR7 还能够提高治疗性干细胞靶向移植的效率^[16]。

虽然目前的研究已经揭示了 CXCR7 在细胞存活、增殖和趋化中的重要的作用, 但总的来说, 人们对 CXCR7 的认识还十分有限。CXCR7 在体内确切的功能尚不清楚, 人们对其的表达调控机制、介导其生物效应的信号通路以及调控的下游靶基因还知之甚少, 以 CXCR7 为靶标治疗进行相关疾病治疗的研究还相当缺乏。对 CXCR7 进行更深入的研究, 将有助于人们阐明肿瘤发生发展、干细胞归巢和血管生成的机制, 并为相关疾病治疗策略的制定提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Ma Q, Jones D, Borghesani PR, *et al.* Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(16): 9448-9453
- [2] Balabanian K, Lagane B, Infantino S, *et al.* The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes, *J Biol Chem*, 2005, 280(42): 35760-35766
- [3] Burns JM, Summers BC, Wang Y, *et al.* A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development, *J Exp Med*, 2006, 203(9): 2201-2213
- [4] Heesen M, Berman MA, Charest A, *et al.* Cloning and chromosomal mapping of an orphan chemokine receptor: mouse RDC1, *Immunogenetics*, 1998, 47(5): 364 -370
- [5] Thelen M. Dancing to the tune of chemokines, *Nat Immunol*, 2001, 2(2): 129-134
- [6] Thelen M, Thelen S. CXCR7, CXCR4 and CXCL12: An eccentric trio?, *J Neuroimmunol*, 2008, 198(1-2): 9-13
- [7] Sierra F, Biben C, Martinez-Muñoz L, *et al.* Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(37): 14759-14764
- [8] Mahabaleswar H, Boldajipour B, Raz E. Killing the messenger: the role of CXCR7 in regulating primordial germ cell migration, *Cell Adh Migr*, 2008, 2(2): 69-70
- [9] Barbero S, Bonavia R, Bajetto A, *et al.* Stromal cell-derived factor 1 astimulates human glioblastoma cell growth through the activation of both extracellular signal-regulated kinases 1/2 and Akt, *Cancer Res*, 2003, 63(8): 1969-1974
- [10] Rubin J, Kung A, Klein R, *et al.* A small-molecule antagonist of CXCR4 inhibits intracranial growth of primary brain tumors, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(23): 13513-13518
- [11] Katayama A, Ogino T, Bandoh N, *et al.* Expression of CXCR4 and its down-regulation by IFN- γ in head and neck squamous cell carcinoma, *Clin Cancer Res*, 2005, 11(8): 2937-2946
- [12] Sutton A, Friand V, Brule-Donneger S, *et al.* Stromal cell-derived factor-1/chemokine (C-X-C motif) ligand 12 stimulates human hepatoma cell growth, migration, and invasion, *Mol Cancer Res*, 2007, 5(1): 21-33
- [13] Yang L, Jackson E, Woerner BM, *et al.* Blocking CXCR4-mediated cyclic AMP suppression inhibits brain tumor growth *in vivo*, *Cancer Res*, 2007, 67(2): 651-658
- [14] Meijer J, Ogink J, Roos E. Effect of the chemokine receptor CXCR7 on proliferation of carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*, *Br J Cancer*, 2008, 99(9): 1493-1501
- [15] Yoshida D, Nomura R, Teramoto A. signalling pathway mediated by CXCR7, an alternative chemokine receptor for stromal-cell derived factor-1 α , in AtT20 mouse adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenoma cells, *J Neuroendocrinol*, 2009, 21(5): 481-488
- [16] Mazzinghi B, Ronconi E, Lazzeri E, *et al.* Essential but differential role for CXCR4 and CXCR7 in the therapeutic homing of human renal progenitor cells, *J Exp Med*, 2008, 205(2): 479-490
- [17] Hartmann TN, Grabovsky V, Pasvolosky R, *et al.* A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34⁺ cells, *J Leukocyte Biol*, 2008, 84(4): 1130-1140
- [18] Doitsidou M, Reichman-Fried M, Stebler J, *et al.* Guidance of primordial germ cell migration by the chemokine SDF-1, *Cell*, 2002, 111(5): 647-59
- [19] Knaut H, Werz C, Geisler R, *et al.* A zebrafish homologue of the chemokine receptor CXCR4 is a germ-cell guidance receptor, *Nature*, 2003, 421(6920): 279-82
- [20] Boldajipour B, Mahabaleswar H, Kardash E, *et al.* Control of chemokine-guided cell migration by ligand sequestration, *Cell*, 2008, 132(3): 463-73
- [21] Miao Z, Luker KE, Summers BC, *et al.* CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth *in vivo* and is expressed on tumor-associated vasculature, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(40): 15735- 15740
- [22] Wang JH, Shiozawa YS, Wang JC, *et al.* The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer, *J Biol Chem*, 2008, 283(7): 4283-4294

- [23] Raggio C, Ruhl R, McAllister S, *et al.* Novel cellular genes essential for transformation of endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5084-5095
- [24] Iwakiri S, Mino N, Takahashi T, *et al.* Higher expression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I nonsmall cell lung cancer, *Cancer*, 2009, 115(11): 2580-2593
- [25] Van Rechem C, Rood BR, Touka M, *et al.* Scavenger chemokine (CXC motif) receptor 7 (CXCR7) is a direct target gene of HIC1 (hypermethylated in cancer 1), *J Biol Chem*, 2009, 284(31): 20927-20935
- [26] Bosco MC, Puppo M, Santangelo C, *et al.* Hypoxia modifies the transcriptome of primary human monocytes: modulation of novel immune-related genes and identification of CC-chemokine ligand 20 as a new hypoxia-inducible gene, *J Immunol*, 2006, 177(3): 1941-1955
- [27] Schutyser E, Su Y, Yu Y, *et al.* Hypoxia enhances CXCR4 expression in human microvascular endothelial cells and human melanoma cells, *Eur Cytokine Netw*, 2007, 18(2): 59-70
- [28] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications, *New Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186
- [29] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, *et al.* Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis, *Science*, 1997, 275(5302): 964-967
- [30] De Falco E, Porcelli D, Torella AR, *et al.* SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells, *Blood*, 2004, 104(12): 3472-3482
- [31] Mohle R, Bautz F, Rafii S, *et al.* The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34⁺ hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1, *Blood*, 1998, 91(12): 4523-4530
- [32] Hidalgo A, Sanz-Rodriguez F, Rodriguez-Fernandez J L, *et al.* Chemokine stromal cell-derived factor-1 modulates VLA-4 integrin dependent adhesion to fibronectin and VCAM-1 on bone marrow hematopoietic progenitor cells, *Exp Hematol*, 2001, 29(3): 345-355
- [33] Shiba Y, Takahashi M, Yoshioka T, *et al.* M-CSF accelerates neointimal formation in the early phase after vascular injury in mice: the critical role of the SDF-1-CXCR4 system, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(2): 283-289
- [34] Lataillade JJ, Clay D, Dupuy C, *et al.* Chemokine SDF-1 enhances circulating CD34⁺ cell proliferation in synergy with cytokines: possible role in progenitor survival, *Blood*, 2000, 95(3): 756-768
- [35] Schönemeier B, Schulz S, Hoell V, *et al.* Enhanced expression of the CXCL12/SDF-1 chemokine receptor CXCR7 after cerebral ischemia in the rat brain, *J Neuroimmunol*, 2008, 198(1-2): 39-45
- [36] Infantino S, Moepps B, Thelen M. Expression and regulation of the orphan receptor RDC1 and its putative ligand in human dendritic and B cells, *J Immunol*, 2006, 176(4): 2197-2207
- [37] Shimizu N, Soda Y, Kanbe K, *et al.* A putative G protein-coupled receptor, RDC1, is a novel co-receptor for human and simian immunodeficiency viruses, *J Virol*, 2000, 74(2): 619-626
- [38] Watanabe K, Nanki T, Penfold ME, *et al.* Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis, *Abstract of 72nd Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Rheumatology/43rd Annual Scientific Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals*, <http://acr.confex.com/acr/2008/webprogram/Paper3676.html>

Effect of CXCR7 on Tumor Development, Angiogenesis and Immune Reaction

Xiao-Qing Yan, Shao-Xi Cai *

(Bioengineering College of Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract CXCR7 [chemokine (C-X-C motif) receptor 7] is a newly defined stroma-cell driven factor 1 (SDF-1) receptor. In these biological processes mediated by SDF-1, CXCR7 plays a different but synergistic role as compared with that of CXCR4. CXCR7 has close correlation with cell survival, proliferation, differentiation or functional maturation as well as cell adhesion and migration, and plays a critical role in tumor development, angiogenesis, and immunological responses. In this review, we provided an overview of the major findings on CXCR7 and then, a description of the potential action mechanism of CXCR7 in tumor development, angiogenesis, and immunological responses. We also displayed its potential as a therapy target for relative diseases.

Key words CXCR7/RDC-1; stroma-cell driven factor 1; tumor; angiogenesis; immune

Received: July 16, 2009 Accepted: November 20, 2009

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.10872224)

*Corresponding author. Tel: 86-23-65112097, Fax: 86-23-65102507, E-mail: sxcai@cqu.edu.cn