

趋化因子CXCL1在肿瘤中的作用

叶丽颖¹ 叶军^{2*}¹福建卫生职业技术学院, 福州 350101; ²厦门大学生命科学学院, 厦门 361102)

摘要 趋化因子及其受体在许多生物学过程(如炎症发生、血管生成等)中起重要的作用。趋化因子CXCL1是单亚基趋药性细胞因子, 该蛋白主要通过特异性结合G蛋白耦联受体CXCR2, 在多种肿瘤的生长、增殖、转移和侵袭以及血管新生中起重要调控作用。该文重点阐述了趋化因子CXC亚家族成员CXCL1在肿瘤中的功能, 并对其上游调控因子进行分析, 深入探讨了CXCL1与肿瘤的相互关系。

关键词 趋化因子CXCL1; 肿瘤发生; 肿瘤转移与侵袭; 肿瘤血管新生

The Role of Chemokine CXCL1 in Tumor Progress

Ye Liying¹, Ye Jun^{2*}¹Fujian Health College, Fuzhou 350101, China; ²Life Science College of Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract Chemokines and their receptors play an important role in many biological processes such as inflammation and angiogenesis. Chemokine CXCL1 is a monomeric protein of chemotaxis cytokines. It usually binds to G protein coupled receptor CXCR2 specifically, and has effects on tumor growth, proliferation, metastasis, invasion and angiogenesis in various cancers. This paper mainly focuses on the role of a subfamily member of chemokine CXCs, CXCL1 in tumors, and of upstream regulatory factors on its expression, in order to explore the relationship between CXCL1 and tumor progress.

Key words chemokine CXCL1; tumor progress; tumor metastasis and invasion; tumor angiogenesis

作为严重威胁人类健康的主要恶性疾病, 肿瘤已成为世界科学家亟待攻克的难题。肿瘤恶性进程涉及到多个方面, 如肿瘤发生、肿瘤的侵袭和转移。现有多个研究表明, 肿瘤发生与多种因素密切相关, 包括生活习惯、饮食以及慢性炎症等因素。肿瘤附近发生炎症反应或者出现炎症细胞是肿瘤病理学诊断的一个重要依据。前期多个研究发现, 许多器官(如食管、胃肠、前列腺、胰腺、甲状腺、膀胱及胸膜等)的慢性炎症不仅会增加肿瘤发生的风险^[1], 而且慢性炎症的长期存在有利于肿瘤发展, 它们之间存

在一定的联系。在肿瘤中, 长期低氧条件会导致自由基的出现, 从而有利于慢性炎症环境的形成。此外, 低氧条件还会导致许多转录因子的激活, 如NF- κ B、HIF-1 α 、p53、 β -catenin/Wnt、AP-1以及Nrf2^[2], 这些转录因子的激活有利于炎症介导因子的释放。

趋化因子是一类大小为8~15 kDa的单亚基趋药性细胞因子, 它们是炎症介导因子的重要成员。趋化因子对肿瘤的影响通过直接或间接作用实现: (1)直接影响肿瘤恶性转变、存活及生长、侵袭和转移; (2)间接影响血管生成以及肿瘤与白细胞的相互作用。同时, 趋化因子成员扮演的角色相当复杂, 有些直接促进肿瘤生长, 有些则增强肿瘤免疫力。肿瘤及其相关的白细胞促进趋化因子在肿瘤内部产生; 这些趋化因子可促进白细胞进入肿瘤中^[3]。通过这种作用方式, 趋化因子吸引具有促进或者抑制肿瘤活性的细胞来影响肿瘤发生发展进程。因此, 研究

收稿日期: 2014-04-09 接受日期: 2014-07-24

福建省自然科学基金(批准号: 2011J01248)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0592-2185389, E-mail: jye@xmu.edu.cn

Received: April 9, 2014 Accepted: July 24, 2014

This work was supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (Grant No.2011J01248)

*Corresponding author. Tel: +86-592-2185389, E-mail: jye@xmu.edu.cn

网络出版时间: 2014-12-02 16:32

URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.12.0120.html>

趋化因子在肿瘤发生发展中的功能对肿瘤基因治疗靶标的确立有重要的意义。

1 趋化因子家族成员及功能概述

根据保守半胱氨酸在氨基酸末端的位置,趋化因子分为四个亚家族: CXC、CC、CX₃L和C(X代表任意氨基酸)^[4]。CXC亚家族根据CXC结构域之前是否具有三肽Glu-Leu-Arg(ELR基序)又分为ELR⁺和ELR⁻趋化因子,其中,“ELR”基序对于中性粒细胞配体/受体的相互作用非常关键^[5-6]。CXC亚家族在血管生成中的功能依赖于“ELR”基序^[7]的存在与否。ELR⁺趋化因子具有促进血管生成的活性,而大多数ELR⁻趋化因子则抑制血管生成。作为ELR⁺亚群成员, CXCL1(也称为GRO- α)最初是在黑色素瘤上清液中分离获得的,它能与其受体CXCR2(属于七次跨膜的G蛋白偶联受体)特异性结合而发挥多种生物学功能,如血管生成、炎症、伤口愈合以及肿瘤发生发展等^[8]。本文将重点分析CXCL1在肿瘤发生、侵袭和转移、血管新生中所扮演的角色,并对相关的调控通路等进行阐述。

2 CXCL1在肿瘤发生发展过程中的功能

2.1 CXCL1在肿瘤恶性转变及生长中的功能

CXCL1在黑色素瘤、结直肠癌、乳腺癌、膀胱癌、卵巢上皮癌(epithelial ovarian cancer, EOC)及胃癌中均有表达。但在正常的黑色素细胞中,未发现CXCL1表达,而持续表达CXCL1/GRO的黑色素细胞具有转变成肿瘤的能力^[9],用抗趋化因子的血清去处理注射了表达CXCL1/GRO的黑色素细胞的小鼠,发现肿瘤的生长受到抑制;并且肿瘤生长的减少伴随着血管生成活性的降低,表明CXCL1/GRO蛋白的持续表达通过旁分泌刺激微血管向肿瘤生长,并以自分泌方式促进黑色素瘤的恶性转变及生长^[10]。在胃癌中, CXCL1只在弥散型胃癌中表达,其受体CXCR2也在胃癌细胞中表达;但CXCL1并不在肠型胃癌中表达。因此, CXCL1在不同类型的胃癌细胞中表达,可能影响不同类型胃癌的生长方式^[11]。在卵巢上皮癌细胞中过表达CXCL1促进细胞增殖,而CXCL1的沉默则抑制了其增殖。用重组的CXCL1处理细胞,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在Y1068氨基酸位点发生磷酸化,表明CXCL1的受体CXCR2和EGFR之间

存在信息交互作用。抑制EGFR激酶会减弱CXCL1诱导的增殖,而CXCL1诱导的增殖依赖于肝素结合EGF(HB-EGF)的释放,该物质的释放需细胞外基质金属蛋白的诱导。抑制Ras和MEK的活性会降低CXCL1诱导的增殖,说明MPAK/ERK1/2信号通路也参与了CXCL1诱导的细胞增殖。进一步研究发现, CXCL1通过与受体CXCR2结合促进HB-EGF蛋白水解以激活EGFR,引起MAPK信号的激活^[12]。此外,具有低水平表达或者突变p53的卵巢癌细胞却出现高表达的促炎症因子CXCL1、2、3和8。转染p53到低水平表达P53的卵巢癌细胞中,这些细胞下调上述炎症因子的表达。P53通过减少I κ B的泛素化,减少其蛋白酶体降解,从而抑制炎症因子的表达^[13]。过表达CXCL1和2(CXCL1/2)的乳腺癌细胞转移到其他位置时, CXCL1/2能吸引CD11b(+)/Gr1(+)-骨髓细胞进入到肿瘤中。而CD11b(+)/Gr1(+)-骨髓细胞通过产生能激活MAPK信号通路和激活p70S6K的S100A8/9以促进这些细胞的生长,从而提高肿瘤细胞的生存能力。当前的化疗方法虽然能杀死肿瘤细胞,但也能导致基质细胞和内皮细胞分泌TNF- α ,而TNF- α 通过NF- κ B促进CXCL1/2在肿瘤中的表达,从而放大了CXCL1/2-S100A8/9循环,导致了抗药性的形成^[14]。

2.2 CXCL1在肿瘤转移和侵袭中的功能

在U251胶质瘤细胞系中,趋化因子CXCL1能提高其侵袭和迁移能力。在CXCL1过量表达的细胞中,与迁移相关的蛋白的表达水平增加,包括基质金属蛋白酶2、整合素 β 1和SPARC。将CXCL1过量表达的细胞系植入到裸鼠的大脑中,发现裸鼠更早死亡,且在颅内形成更大的肿瘤^[15]。利用趋化因子CXCL1、CXCL8、CXCL12和HGF体外诱导五种人类葡萄膜黑色素瘤细胞系迁移发现,趋化因子CXCL1和CXCL8诱导的细胞迁移数目最多。同时,通过细胞免疫学方法检测发现, CXCL1、CXCL8及其受体CXCR2和CXCR1均在五种细胞系中表达,定量RT-PCR也检测到CXCL1、CXCL8和HGF在这五种细胞系中表达,表明趋化因子可以通过自分泌的方式促进细胞的转移^[16]。在膀胱癌中, CXCL1在高侵袭能力的细胞株T24中表达。体外实验证明, CXCL1促进MMP13的表达;而在体内,膀胱癌患者晚期高表达CXCL1,浸润性膀胱癌患者尿中CXCL1的表达水平显著提高。表明CXCL1与膀胱癌细胞侵袭有关,并可能作为一个侵袭性膀胱癌患者的尿液

标志物^[17]。在胃癌组织中, CXCL1和CXCR2的表达水平也较高, 稳定表达CXCL1和CXCR2的胃癌细胞侵袭和转移能力增强, 反之亦然。说明CXCL1在胃癌的迁移中起重要的作用。

CXCL1还在胃癌的淋巴转移中扮演重要的角色。在共培养体系中, 胃癌细胞诱导淋巴内皮细胞(lymphatic endothelial cells, LECs)分泌CXCL1, CXCL1通过FAK-ERK1/2-RhoA的激活以及F-actin的重组来刺激LECs迁移和成管, 从而促进胃癌的淋巴转移^[13]。在裸鼠中, 利用大肠癌肝转移模型发现, 发生转移的肿瘤细胞中CXCL1、2、3、5和8的表达水平比原发位肿瘤内部的细胞高。干扰CXCL1的表达后发现, CXCL1会导致细胞生存力、侵袭和增殖受到抑制。CXCL1的下调阻碍肿瘤在裸鼠体内的生长。CXCL1下调后, NF- κ B蛋白的表达水平和Akt的磷酸化程度降低, 表明NF- κ B和Akt与CXCL1的促肿瘤生长能力有关^[18]。在高侵袭性的前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)中, CXCL1促进PC-3和DU145细胞的侵袭和转移能力, 其机制与I κ B激酶 α (IKK α)磷酸化I κ B而激活NF- κ B有关。Akt2在CXCL1介导的NF- κ B激活和细胞转移中是必不可少的。而激活的NF- κ B和组蛋白去乙酰酶(histone deacetylase complex 1, HDAC1)相互作用, 形成一个基因沉默复合物。该复合物结合到启动子NF- κ B结合位点, 减少组蛋白H3和H4的乙酰化以减少fibulin-1D(钙结合糖蛋白)的表达。将NF- κ B和HDAC1沉默, 发现CXCL1对fibulin-1D表达水平的下调以及细胞迁移和侵袭的影响程度减小, 表明NF- κ B/HDAC1复合物与CXCL1介导的肿瘤发展有关^[19]。但在前列腺癌TRAMP-C2细胞系中, 过表达CXCL1会抑制肿瘤的形成及侵袭、迁移的能力。和对照组相比, CXCL1过表达的TRAMP-G2LG细胞其侵袭和迁移能力降低, 并且整合素 β 1以及连接素 β 的表达量发生改变^[20]。与良性前列腺癌相比, 高侵袭能力的前列腺癌组织中CXCL1的表达显著提高^[21]。PC3和DU145所产生的CXCL8水平远超过了CXCL1的水平, 而TRAMP-C2细胞不表达CXCL8而低表达CXCL1, 这种表达上的差异是否与CXCL1在前列腺癌中的功能差异有关尚未明确。因此, CXCL1在前列腺癌中的作用仍需进一步确定。与对照组表达空载体的人类真皮微血管细胞内皮细胞(human dermal microvascular endothelial cells, HDMEC-LXSN)相比, 口腔鳞状细胞

癌-3(oral squamous cell carcinoma -3, OSCC3)或者卡波氏瘤(Kaposi's sarcoma, SLK)与稳定表达Bcl-2的内皮细胞(HDMEC-Bcl-2)共培养, 可增强癌细胞的侵袭能力。将癌细胞OSCC3和HDMEC-Bcl-2或者HDMEC-LXSN细胞接种到浸泡过聚丙交酯的海绵上, 然后移植到严重联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency disease, SCID)的小鼠背部皮下。HDMEC-Bcl-2血管化的OSCC3移植瘤比HDMEC-LXSN血管化的OSCC3移植瘤表现出更高的侵袭能力。用HDMEC-Bcl-2与原始内皮细胞共培养, 发现原始内皮细胞中CXCL1和CXCL8的表达上调。封闭CXCR2(非CXCR1)会抑制OSCC3和SLK向内皮细胞侵袭。以上这些表明, 内皮细胞分泌的趋化因子CXC能够诱导肿瘤向内皮细胞侵袭^[22]。

2.3 CXCL1在肿瘤血管新生中的功能

在大鼠角膜中, 用CXCL1过表达的黑色素瘤melanoma的条件培养基检测其诱导血管新生的能力, 发现角膜中产生强烈的血管生成反应。CXCL1抗体封闭处理, 血管生成反应被阻断^[23]。在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中, 前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)诱导CXCL1的表达。在体外, 结直肠癌细胞释放的CXCL1引起微血管内皮细胞迁移和成管; 在体内, PGE2通过诱导CXCL1的表达以增加肿瘤微血管的形成, 从而促进肿瘤生长^[24]。这些现象和CXCL1的受体CXCR2有着密切的关系。在CXCR2(-/-)小鼠中, 募集中性粒细胞的能力受损, 从而在血管新生和伤痕愈合中出现明显的延迟现象^[25]。CXCL1通过募集中性粒细胞激活中性粒细胞的Fgr和Hck(蛋白酪氨酸激酶PTK家族的成员), 促进VEGF-A的释放从而促进体内血管生成^[26]。人内皮细胞表达和分泌CXCL1, 利用异种移植血管生成模型, 发现CXCL1促进血管新生。CXCL1通过cyclinD和cdk4促进内皮细胞的迁移并增加其生存能力。在体外, CXCL1通过表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和ERK1/2影响血管生成^[27]。这些研究结果暗示, CXCL1可能在肿瘤血管新生中起正调控作用。

3 CXCL1表达的调控

3.1 转录因子对CXCL1表达的调控

CXCL1的转录受到顺式作用元件Sp1、NF- κ B、HMGI(Y)和NF- κ B直接上游元件(directly upstream

element, IUR)的调节。NF- κ B结合NF- κ B元件, Sp1和Sp3结合Sp1结合元件, 以及HMGI(Y)蛋白结合富含AT的高迁移率蛋白(high mobility group proteins, HMGI)元件, 这些调控元件的结合是CXCL1启动子活性所必需的。凝胶电泳和UV交联分析说明, 许多结构性的DNA结合蛋白和IUR相互作用^[28-29]。NF- κ B p65能反式作用于NF- κ B元件或者IUR元件。在胞浆中, NF- κ B和I κ B结合。当IKK将I κ B磷酸化后, 释放出NF- κ B进行核转运, 从而促进CXCL1的转录。CDP(人类CUT同源结构域蛋白/CCAAT置换蛋白)能够结合到IUR元件的GGGATCGATC结构域上, 抑制CXCL1启动子的活性^[30]; 而114 kDa的聚ADP-核糖聚合酶(PARP1)的作用相反, 起正调控作用^[31]。在CXCL1 mRNA的3'-UTR(非翻译区)有两个腺嘌呤/尿嘧啶富含序列元件(AREs), 通过tetR转录调控, 它们对不同促炎刺激表现出不稳定性和灵敏度, 从而调控mRNA的表达^[32]。

3.2 其他组分对CXCL1表达的调控

在小鼠JB6细胞中, 肿瘤启动子OKA(okadaic acid)激活CXCL1启动子的-104到-59之间的区域, 该区域涉及两个NF- κ B反应元件。OKA以时间和剂量依赖的方式刺激CXCL1 mRNA的表达^[33]。ARE结合蛋白TTP(tristetraprolin)结合AREs, 使CXCL1 mRNA的半衰期显著降低^[34]。IL-17并不通过ARE/TTP, 而是通过适配子(adaptor)Act1、TRAF2、TRAF5和剪切因子SF2(ARF)来增加CXCL1 mRNA的稳定性^[35-36]。

在人黑色素细胞中, 内皮素-1(ET-1)不能诱导细胞表达CXCL1; 但ET-3(内皮素同型)在特定的培养条件下能够诱导细胞低水平表达CXCL1。而在黑色素瘤细胞中, ET-1以浓度依赖的方式诱导黑色素瘤CXCL1和CXCL8的分泌, 并诱导有利于侵袭和转移的黏附因子的表达发生改变, 从而有利于黑色素瘤的发展^[37]。利用重组的CXCL1可以消除噻唑烷二酮对黑色素瘤产生的影响, 如诱导细胞凋亡。而在裸鼠中, 用环格列酮处理, 黑色素瘤的生长受到抑制, 同时伴随着MITF(一种转录因子, 参与黑色素细胞分化以及黑色素瘤的发展和CXCL1表达下调)的现象, 表明环格列酮可能通过抑制趋化因子CXCL1基因的表达而抑制黑色素瘤细胞的生长^[38]。孕酮和骨化三醇很可能通过抑制I κ B的磷酸化, 从而抑制NF- κ B核转运而导致CXCL1和CXCL2的表达减少, 最终抑制卵巢和子宫内膜癌细胞的生长^[39]。

表1 CXCL1在各种肿瘤中的作用

Table 1 The roles of CXCL1 in multiple tumors

肿瘤类型 Type of tumor	影响 Effect	参考文献 Reference
melanoma	Survival or proliferation ↑	[9-10,39-40]
	Metastasis or invasion ↑	[16]
	Angiogenesis ↑	[25]
Gastric cancer	Survival or proliferation	[11]
	Metastasis or invasion ↑	[18-19]
	Angiogenesis	
Ovarian cancer	Survival or proliferation ↑	[12-13,41]
	Metastasis or invasion	
	Angiogenesis	
Breast cancer	Survival or proliferation ↑	[14,42]
	Metastasis or invasion ↑	[42,44]
	Angiogenesis	
Glioma	Survival or proliferation	
	Metastasis or invasion ↑	[15]
	Angiogenesis	
Bladder cancer	Survival or proliferation	
	Metastasis or invasion ↑	[17]
	Angiogenesis	
Colorectal cancer	Survival or proliferation	
	Metastasis or invasion ↑	[20]
	Angiogenesis ↑	[26]
Prostate cancer	Survival or proliferation ↑	[42]
	Metastasis or invasion ↑ ↓	[21-23,42]
	Angiogenesis	

趋化因子CXCL1和CXCL2还参与到姜黄素诱导乳腺癌和前列腺癌的凋亡以及抑制转移形成的过程中。姜黄素通过抑制IKK β 的活性而抑制NF- κ B核转运, 导致CXCL1/2表达减少。CXCL1/2基因的沉默使一些促转移的基因表达水平下调, 如CXCR4、COX2、SPARC和EFEMP等。在体内, 姜黄素显著抑制前列腺癌的肺转移^[40-41]。MicroRNAs(miRNAs)是一类小的非编码RNAs, 它通过结合3'-UTR(非转录区)负调控基因的表达。姜黄素调控一系列miRNAs的表达, 包括miR181b。研究发现, miR181b直接结合CXCL1/2的3'-UTR, 从而抑制其表达^[42]。而在人的内皮细胞中, miR-7641能显著抑制CXCL1的转录以及翻译后的表达水平^[43]。

在人类上皮癌细胞中, VEGF以时间和浓度依赖的方式刺激CXCL1的释放和mRNA的表达。这和TNF- α 在人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中的作用类似。VEGF诱导JNK、PI-3K和Akt的激活(此外, TNF- α 还激活p38MAPK)。JNK参与VEGF或TNF- α 诱导的CXCL1的合成, JNK的抑制剂能减少VEGF或TNF- α 诱导的

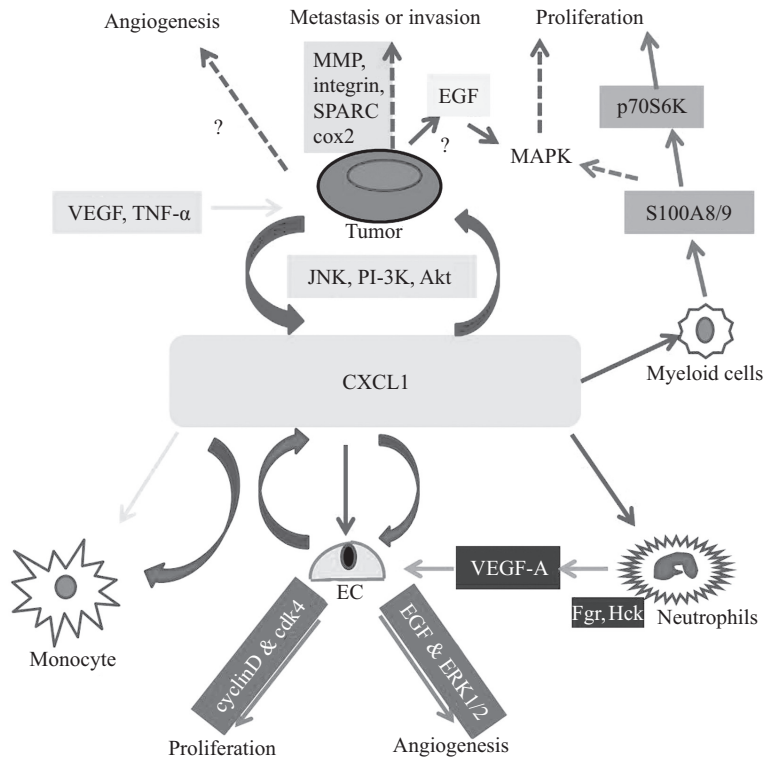


图1 CXCL1在肿瘤中的作用
Fig.1 Roles of CXCL1 in various cancers

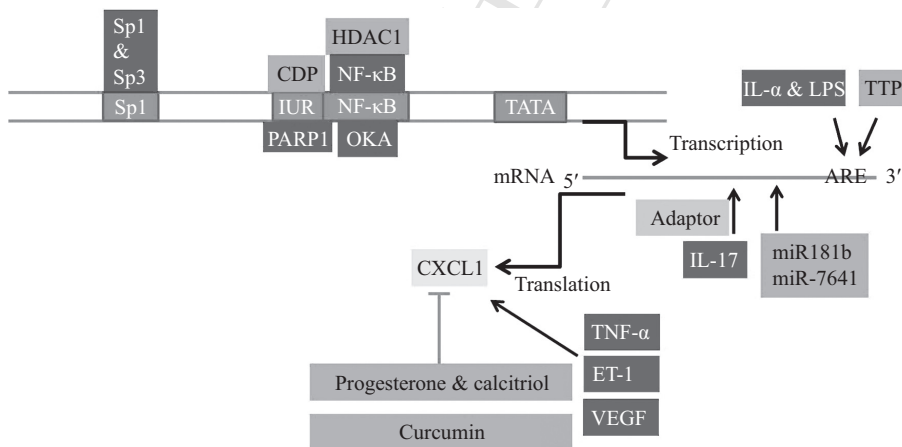


图2 不同水平对CXCL1表达的调控
Fig.2 The expression control of CXCL1 in different levels

CXCL1 mRNA的表达水平;而PI-3K和p38MAPK参与细胞内CXCL1的分泌过程。与对照相比, VEGF和TNF- α 刺激细胞吸引单核细胞迁移差异显著;用CXCL1B/N抗体、CXCR2抑制剂、TGF- β 和地塞米松处理可以消除这种现象,说明细胞释放的CXCL1和募集单核细胞进入癌细胞微环境有关^[44-45]。

4 结语

趋化因子CXCL1通过特异结合受体CXCR2激

活了一系列的信号通路,在肿瘤的生长、转移和侵袭以及血管新生中发挥重要功能(表1和图1)。在大部分肿瘤中, CXCL1作为一个促进肿瘤发生发展的因子,与其受体在内皮细胞中表达,这可能对肿瘤血管新生有着重要的意义。CXCL1的表达受到多层次的调控(图2),利用一些药物可以降低趋化因子的表达,从而减少肿瘤的发生发展。因此,趋化因子CXCL1在肿瘤中的研究为我们有效治疗癌症提供了一个潜在的靶点。

参考文献 (References)

- 1 Bartsch H, Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: Role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391(5): 499-510.
- 2 Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010; 49(11): 1603-16.
- 3 Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(7): 540-50.
- 4 Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: A new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12(2): 121-7.
- 5 Clark-Lewis I, Dewald B, Geiser T, Moser B, Baggiolini M. Platelet factor 4 binds to interleukin 8 receptors and activates neutrophils when its N terminus is modified with Glu-Leu-Arg. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(8): 3574-7.
- 6 Hebert CA, Vitangcol RV, Baker JB. Scanning mutagenesis of interleukin-8 identifies a cluster of residues required for receptor binding. *J Biol Chem* 1991; 266(28): 18989-94.
- 7 Strieter RM, Polverini PJ, Arenberg DA, Kunkel SL. The role of CXC chemokines as regulators of angiogenesis. *Shock* 1995; 4(3): 155-60.
- 8 Balkwill FR. The chemokine system and cancer. *J Pathol* 2012; 226(2): 148-57.
- 9 Balentien E, Mufson BE, Shattuck RL, Derynck R, Richmond A. Effects of MGSA/GRO alpha on melanocyte transformation. *Oncogene* 1991; 6(7): 1115-24.
- 10 Haghnegahdar H, Du J, Wang D, Strieter RM, Burdick MD, Nanney LB, *et al.* The tumorigenic and angiogenic effects of MGSA/GRO proteins in melanoma. *J Leukoc Biol* 2000; 67(1): 53-62.
- 11 Eck M, Schmausser B, Scheller K, Brandlein S, Muller-Hermelink HK. Pleiotropic effects of CXC chemokines in gastric carcinoma: differences in CXCL8 and CXCL1 expression between diffuse and intestinal types of gastric carcinoma. *Clin Exp Immunol* 2003; 134(3): 508-15.
- 12 Bolitho C, Hahn MA, Baxter RC, Marsh DJ. The chemokine CXCL1 induces proliferation in epithelial ovarian cancer cells by transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(4): 929-40.
- 13 Xu J, Zhang C, He Y, Wu H, Wang Z, Song W, *et al.* Lymphatic endothelial cell-secreted CXCL1 stimulates lymphangiogenesis and metastasis of gastric cancer. *Int J Cancer* 2012; 130(4): 787-97.
- 14 Acharyya S, Oskarsson T, Vanharanta S, Malladi S, Kim J, Morris PG, *et al.* A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell* 2012; 150(1): 165-78.
- 15 Zhou Y, Zhang J, Liu Q, Bell R, Muruve DA, Forsyth P, *et al.* The chemokine GRO-alpha (CXCL1) confers increased tumorigenicity to glioma cells. *Carcinogenesis* 2005; 26(12): 2058-68.
- 16 Di Cesare S, Marshall JC, Logan P, Anteckka E, Faingold D, Maloney SC, *et al.* Expression and migratory analysis of 5 human uveal melanoma cell lines for CXCL12, CXCL8, CXCL1, and HGF. *J Carcinog* 2007; 6: 2.
- 17 Kawanishi H, Matsui Y, Ito M, Watanabe J, Takahashi T, Nishizawa K, *et al.* Secreted CXCL1 is a potential mediator and marker of the tumor invasion of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9): 2579-87.
- 18 Bandapalli OR, Ehrmann F, Ehemann V, Gaida M, Macher-Goeppinger S, Wente M, *et al.* Down-regulation of CXCL1 inhibits tumor growth in colorectal liver metastasis. *Cytokine* 2012; 57(1): 46-53.
- 19 Kuo PL, Shen KH, Hung SH, Hsu YL. CXCL1/GROalpha increases cell migration and invasion of prostate cancer by decreasing fibulin-1 expression through NF-kappaB/HDAC1 epigenetic regulation. *Carcinogenesis* 2012; 33(12): 2477-87.
- 20 Benelli R, Stigliani S, Minghelli S, Carlone S, Ferrari N. Impact of CXCL1 overexpression on growth and invasion of prostate cancer cell. *Prostate* 2013; 73(9): 941-51.
- 21 Miyake M, Lawton A, Goodison S, Urquidi V, Rosser CJ. Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1) protein expression is increased in high-grade prostate cancer. *Pathol Res Pract* 2014; 210(2): 74-8.
- 22 Warner KA, Miyazawa M, Cordeiro MM, Love WJ, Pinsky MS, Neiva KG, *et al.* Endothelial cells enhance tumor cell invasion through a crosstalk mediated by CXC chemokine signaling. *Neoplasia* 2008; 10(2): 131-9.
- 23 Owen JD, Strieter R, Burdick M, Haghnegahdar H, Nanney L, Shattuck-Brandt R, *et al.* Enhanced tumor-forming capacity for immortalized melanocytes expressing melanoma growth stimulatory activity/growth-regulated cytokine beta and gamma proteins. *Int J Cancer* 1997; 73(1): 94-103.
- 24 Wang D, Wang H, Brown J, Daikoku T, Ning W, Shi Q, *et al.* CXCL1 induced by prostaglandin E2 promotes angiogenesis in colorectal cancer. *J Exp Med* 2006; 203(4): 941-51.
- 25 Devalaraja RM, Nanney LB, Du J, Qian Q, Yu Y, Devalaraja MN, *et al.* Delayed wound healing in CXCR2 knockout mice. *J Invest Dermatol* 2000; 115(2): 234-44.
- 26 Scapini P, Morini M, Tecchio C, Minghelli S, Di Carlo E, Tanghetti E, *et al.* CXCL1/macrophage inflammatory protein-2-induced angiogenesis *in vivo* is mediated by neutrophil-derived vascular endothelial growth factor-A. *J Immunol* 2004; 172(8): 5034-40.
- 27 Miyake M, Goodison S, Urquidi V, Gomes Giacoia E, Rosser CJ. Expression of CXCL1 in human endothelial cells induces angiogenesis through the CXCR2 receptor and the ERK1/2 and EGF pathways. *Lab Invest* 2013; 93(7): 768-78.
- 28 Wood LD, Farmer AA, Richmond A. HMGI(Y) and Sp1 in addition to NF-kappa B regulate transcription of the MGSA/GRO alpha gene. *Nucleic Acids Res* 1995; 23(20): 4210-9.
- 29 Wood LD, Richmond A. Constitutive and cytokine-induced expression of the melanoma growth stimulatory activity/GRO alpha gene requires both NF-kappa B and novel constitutive factors. *J Biol Chem* 1995; 270(51): 30619-26.
- 30 Nirodi C, Hart J, Dhawan P, Moon NS, Nepveu A, Richmond A. The role of CDP in the negative regulation of CXCL1 gene expression. *J Biol Chem* 2001; 276(28): 26122-31.
- 31 Nirodi C, NagDas S, Gygi SP, Olson G, Aebbers R, Richmond A. A role for poly(ADP-ribose) polymerase in the transcriptional regulation of the melanoma growth stimulatory activity (CXCL1) gene expression. *J Biol Chem* 2001; 276(12): 9366-74.
- 32 Novotny M, Datta S, Biswas R, Hamilton T. Functionally independent AU-rich sequence motifs regulate KC (CXCL1) mRNA. *J Biol Chem* 2005; 280(34): 30166-74.
- 33 Feng G, Ohmori Y, Chang PL. Production of chemokine CXCL1/KC by okadaic acid through the nuclear factor-kappaB pathway.

- Carcinogenesis 2006; 27(1): 43-52.
- 34 Datta S, Biswas R, Novotny M, Pavicic PG Jr, Herjan T, Mandal P, *et al.* Tristetraprolin regulates CXCL1 (KC) mRNA stability. *J Immunol* 2008; 180(4): 2545-52.
- 35 Datta S, Novotny M, Pavicic PG, Jr., Zhao C, Herjan T, Hartupce J, *et al.* IL-17 regulates CXCL1 mRNA stability via an AUUUA/tristetraprolin-independent sequence. *J Immunol* 2010; 184(3): 1484-91.
- 36 Sun D, Novotny M, Bulek K, Liu C, Li X, Hamilton T. Treatment with IL-17 prolongs the half-life of chemokine CXCL1 mRNA via the adaptor TRAF5 and the splicing-regulatory factor SF2 (ASF). *Nat Immunol* 2011; 12(9): 853-60.
- 37 Mangahas CR, dela Cruz GV, Friedman-Jimenez G, Jamal S. Endothelin-1 induces CXCL1 and CXCL8 secretion in human melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2005; 125(2): 307-11.
- 38 Botton T, Puissant A, Cheli Y, Tomic T, Giuliano S, Fajas L, *et al.* Ciglitazone negatively regulates CXCL1 signaling through MITF to suppress melanoma growth. *Cell Death Differ* 2011; 18(1): 109-21.
- 39 Kavandi L, Collier MA, Nguyen H, Syed V. Progesterone and calcitriol attenuate inflammatory cytokines CXCL1 and CXCL2 in ovarian and endometrial cancer cells. *J Cell Biochem* 2012; 113(10): 3143-52.
- 40 Bachmeier BE, Mohrenz IV, Mirisola V, Schleicher E, Romeo F, Hohneke C, *et al.* Curcumin downregulates the inflammatory cytokines CXCL1 and -2 in breast cancer cells via NFkappaB. *Carcinogenesis* 2008; 29(4): 779-89.
- 41 Killian PH, Kronski E, Michalik KM, Barbieri O, Astigiano S, Sommerhoff CP, *et al.* Curcumin inhibits prostate cancer metastasis *in vivo* by targeting the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. *Carcinogenesis* 2012; 33(12): 2507-19.
- 42 Kronski E, Fiori ME, Barbieri O, Astigiano S, Mirisola V, Killian PH, *et al.* miR181b is induced by the chemopreventive polyphenol curcumin and inhibits breast cancer metastasis via down-regulation of the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. *Mol Oncol* 2014; 8(3): 581-95.
- 43 Yoo JK, Jung HY, Kim CH, Son WS, Kim JK. miR-7641 modulates the expression of CXCL1 during endothelial differentiation derived from human embryonic stem cells. *Arch Pharm Res* 2013; 36(3): 353-8.
- 44 Lo HM, Shieh JM, Chen CL, Tsou CJ, Wu WB. Vascular endothelial growth factor induces CXCL1 chemokine release via JNK and PI-3K-dependent pathways in human lung carcinoma epithelial cells. *Int J Mol Sci* 2013; 14(5): 10090-106.
- 45 Lo HM, Lai TH, Li CH, Wu WB. TNF-alpha induces CXCL1 chemokine expression and release in human vascular endothelial cells *in vitro* via two distinct signaling pathways. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35(3): 339-50.