

## 趋化因子 CXCL12 及其受体与肿瘤转移的关系

蒋玉萍<sup>1</sup>, 吴小华<sup>2</sup>

## Correlations of Chemokine CXCL12 and Its Receptor to Tumor Metastasis

JIANG Yu-Ping<sup>1</sup>, WU Xiao-Hua<sup>2</sup>

1. 河北医科大学第二医院  
妇产科,  
河北 石家庄 050000
2. 河北医科大学第四医院  
妇产科,  
河北 石家庄 050011

1. Department of Gynecology and Obstetrics,  
The Second Hospital,  
Hebei Medical University,  
Shijiazhuang, Hebei, 050000,  
P. R. China

2. Department of Gynecology and Obstetrics,  
The Fourth Hospital,  
Hebei Medical University,  
Shijiazhuang, Hebei, 050011,  
P. R. China

通讯作者: 吴小华

Correspondence to: WU Xiao-Hua

Tel: 86-311-86033941-425

Fax: 86-311-86965898

E-mail: xiaohuawu65@yahoo

.com

收稿日期: 2006-05-16

修回日期: 2006-08-08

[ABSTRACT] Previous studies suggest that chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 play important roles in embryonic development, stem cell trafficking, and inflammatory reactions. It is a central factor in directing cell movement of many physiologic and pathologic processes. The mechanisms of cancer cell metastasis and white blood cell trafficking are similar. CXCL12-CXCR4 axis exerts important effects in regulating growth, invasion, metastasis, and secretion of malignant cells. Data from animal experiments suggest that CXCR4 may be an important therapeutic target in inhibiting malignant growth and metastatic behavior of tumor cells. This review focused on the role of CXCL12-CXCR4 axis in regulating tumor metastasis and progression, and the molecular mechanisms that are essential to this process.

KEYWORDS: CXCL12; CXCR4; Neoplasm; Metastasis; Molecular regulator

【摘要】趋化因子 CXCL12(C-X-C chemokine ligand 12)及其受体 CXCR4(c-x-c chemokine receptor4)在胚胎发育、干细胞的迁移和各种免疫反应中发挥重要作用,是许多生理和病理过程中指导细胞运动的中心因素。最近发现肿瘤细胞的转移机制和白细胞的迁移相类似,趋化因子 CXCL12 及其受体与肿瘤的生长、侵袭、转移和分泌密切相关,动物实验表明 CXCR4 可能成为抑制肿瘤生长、转移的重要靶目标。本文将对趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 在肿瘤转移、进展中的作用以及与此相关的信号转导、调节因子进行综述。

关键词: CXCL12; CXCR4; 肿瘤; 转移; 调节分子

中图分类号: R73-37 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2007)02-0220-05

趋化因子是具有化学趋化性的细胞因子大家族。根据临近氨基酸末端的最初两个酪氨酸位置将其分为 4 大类: CXC、CC、C 和 CX<sub>2</sub>C。趋化因子通过与跨膜 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor) 结合而发挥作用。目前已克隆出 50 多种趋化因子和 20 种趋化因子受体<sup>[1]</sup>。一种趋化因子可与多种受体结合,一种受体可与多种趋化因子结合,惟一例外是 CXCL12 (过去为 SDF-1, stromal-derived factor-1)。CXCR4 是 CXCL12 的惟一受体, CXCL12 又是 CXCR4 的惟一生理性配体。

## 1 CXCL12 及 CXCR4 在组织中的表达及信号转导

CXCR4 不是肿瘤特异性标记物。

CXCR4 和 CXCL12 广泛存在于许多正常组织。功能性 CXCR4 蛋白表达在外周血淋巴细胞、T 细胞、单核细胞、浆细胞、树突细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞、视网膜色素上皮细胞、小肠和肺泡上皮细胞、小神经胶质细胞、神经元、星形胶质细胞和肝脏干细胞<sup>[2]</sup>。CXCL12 由组织的间质细胞分泌,其中最重要的来源是骨髓、淋巴结、肌肉和肺源性成纤维细胞。

CXCL12 与 CXCR4 结合可激活多个信号途径,见图 1。CXCL12 与 CXCR4 结合后首先引发 CXCR4 的二聚作用<sup>[3]</sup>。此外, CXCR4 必须合并到细胞膜的脂质筏上,这样才能与其他表面受体高效能的相互作用。CXCR4 激活后可能通过 JAK2 (Janus kinase 2)

和 JAK3 激酶受体与 G $\alpha$ i 蛋白发生生理性关联<sup>[3]</sup>, C-末端的酪氨酸残基磷酸化。激活后的 CXCL12-CXCR4 复合物在细胞表面被内在化并与  $\beta$ -arrestin 结合<sup>[4]</sup>, CXCR4 内在化对 MAPK(mitogen-activated protein kinase) p42/44 的激活是必需的<sup>[5]</sup>。然而,有学者对突变

CXCR4 信号转导研究发现不发生受体内在化也可使 MAPK p42/44 激活<sup>[4]</sup>。内在化的 CXCR4 受体可能再次被表达在细胞表面。最新研究发现 CXCR4 内在化可被肝素、L-seletin 特异性抗体、L-seletin 结合配体岩藻依聚糖或脑磷脂所抑制<sup>[6]</sup>。

CXCR4 的 N-末端酪氨酸残基磷酸化不足或 CXCR4 的 N-末端酶分裂均可抑制 CXCR4 信号转导。激活的白细胞释放的蛋白酶还可造成 CXCL12 分裂。此外,细胞表面表达的 CD26 可去掉 CXCL12 N-末端的顶端,所形成的 CXCL12 与完整长度的 CXCL12 相比不再具有趋化性,而成为 CXCR4 拮抗剂<sup>[9]</sup>。

最近发现一些因子可增加 CXCR4 阳性细胞对 CXCL12 的反应<sup>[10]</sup>(见图 2)如:过敏毒素 C3a, DES-ARG C3a(羧肽酶 C3a 的降解产物),血小板源性膜微泡,透明质酸,鞘氨醇-1 磷酸盐;其他分子如 fibronectin、纤维蛋白原、凝血酶、可溶性 UPAR(urokinase-type plasminogen activator receptor) 和 VCAM-1(vascular adhesion molecule-1) 也可使细胞对低剂量的 CXCL12 敏感性增加。在实体肿瘤中以上这些分子可增加 CXCR4 阳性肿瘤细胞的转移特性。由于炎症在肿瘤进展中起重要作用,炎症反应产生的分子可能增加 CXCR4 阳性肿瘤细胞的转移行为。有研究发现通过 MIP-1 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein-12, CCL3) 或 RANTES(regulated on activation normal T-cell expressed and secreted, CCL5) 激活 CCR5 可使 B 和 T 淋巴细胞对 CXCR4 信号反应降低<sup>[11]</sup>。肝磷脂和脂多糖对 CXCL12-CXCR4 信号途径呈负性调节,推测肝磷脂与细胞间的 CXCL12 结合,而脂多糖直接干扰 CXCR4 和 CXCL12 结合。

CXCL12 对造血干细胞的趋化性反应还取决于细胞膜胆固醇含量和 CXCR4 与 GTP-ase Rac1 合并入细胞膜脂质筏上<sup>[12]</sup>, CXCR4 与 Rac-1 合并入脂质筏有利于 GTP 与 Rac-1 结合。细胞膜胆固醇的耗尽严重影响 CXCL12 对 CXCR4 阳性癌细胞的趋化性反应。多烯类抗菌药物通过消耗细胞膜的胆固醇而干扰脂质筏合成,因而对癌细胞的转移起负性调节。

此外,与器官发育、紧张、组织损伤相关的转录因子可上调 CXCR4 表达,前者如 PAX 基因(paired-box transcription factors)。对 CXCR4 促进剂的序列分析和染色质免疫沉淀反应分

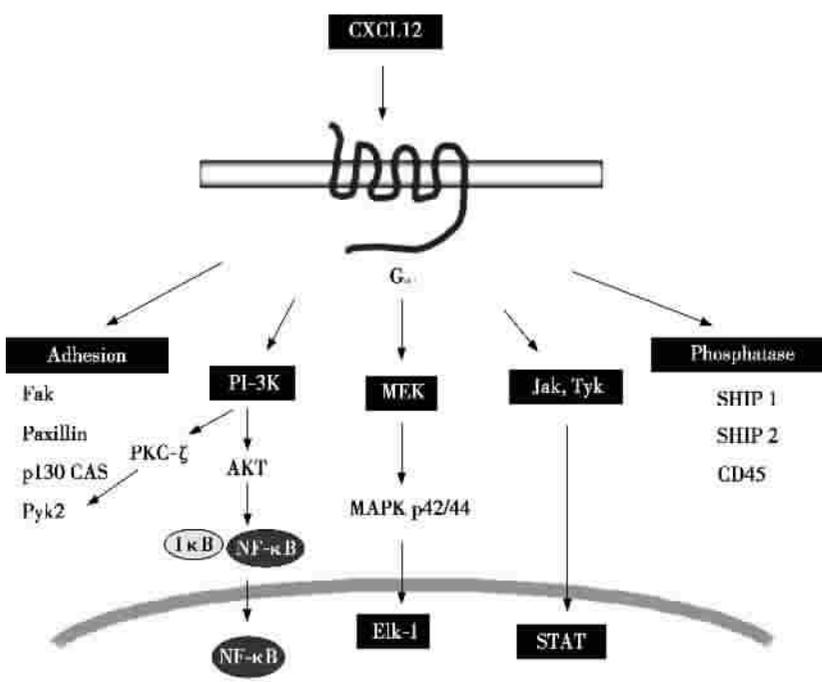


图 1 CXCL12 及其受体 CXCR4 信号转导途径

Figure 1 Signal transduction pathways activated by CXCL12-CXCR4 axis

Interaction of CXCL12 and CXCR4 activates several signal transduction pathways in the cells. Activation of these pathways differs between cell types, and regulates locomotion, chemotaxis, adhesion, and secretion of CXCR4-positive cells. PI-3k, phosphatidylinositol 3-kinase; SHIP, SH<sub>2</sub>-containing inositol 5'-phosphatase.

CXCL12 与 CXCR4 结合后引起钙流量激活和局部黏附分子激活,如 PYK-2(proline-rich kinase-2)、p130Cas、FAK(focal adhesion kinase)、paxilin、Crk 和 Crk-L、蛋白激酶 C、PKC- $\gamma$ (phospholipase C- $\gamma$ ) 以及 MAPK p42/44-ELK-1 轴和 PI-3K-AKT-NF- $\kappa$ B 轴<sup>[7]</sup>。CXCR4 信号与 src 相关激酶和 T 细胞激活分子 ZAP-70 有关<sup>[2]</sup>。在一些细胞中 JAK2、JAK3 和 Tyk-2 (tyrosine kinase-2) 可能与 CXCR4 结合,并通过 G $\alpha$ i 非依赖性磷酸作用而被激活<sup>[3]</sup>,因此转录因子 STAT(signal transducer and activator of transcription) 家族成员可能被激活,但 CXCR4 激活后引发的 STAT 蛋白类型因细胞类型的不同而

不同。蛋白-酪氨酸磷酸脂酶(SHIP1 和 SHIP2)和 CD45 也参与 CXCR4 信号调节。鼠源性的造血细胞 SHIP1 缺失后对 CXCL12 趋化性反应发生改变,SHIP2 调节 CXCL12 对 T 细胞和前 B 细胞的迁移反应<sup>[7]</sup>。CD45 阴性的淋巴细胞对 CXCL12 的趋化性降低。此外, CXCL12 作用后 CD45 与 CXCR4 共同连在脂质筏上<sup>[8]</sup>,这种作用可以被脂质筏形成抑制剂  $\beta$ -环式糊精所抑制。

## 2 CXCL12 及 CXCR4 的调节因子

CXCR4 的 N-末端和第一个细胞外环在 CXCR4 和 CXCL12 结合中是关键。由于白细胞来源的蛋白酶造成

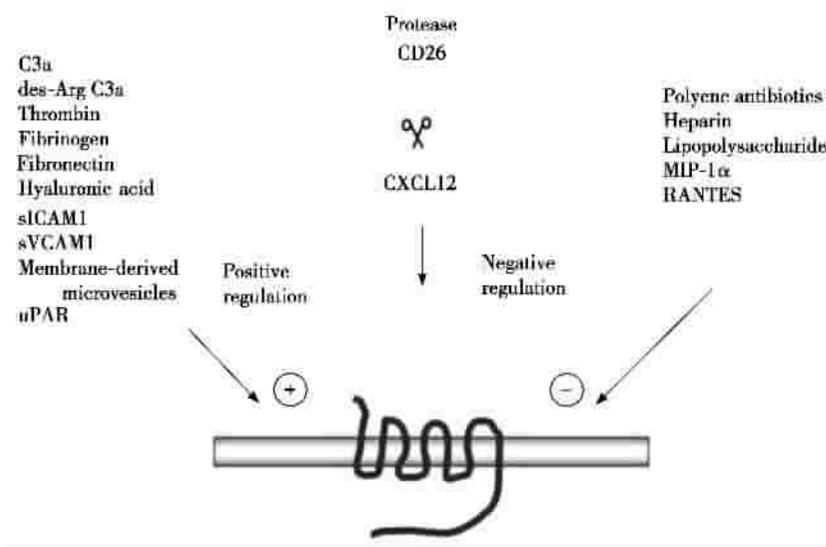


图2 CXCL12 及其受体 CXCR4 信号转导途径外部调节因素

Figure 2 Modulation of CXCL12-CXCR4 axis by external factors

On one hand, leukocyte-derived proteases or cell surface-expressed CD26 may cleave both SDF-1 and the N-terminus of CXCR4; on the other hand, CXCL12-CXCR4 axis is regulated both positively (for example, by C3a, des-Arg C3a, thrombin, urokinase-type plasminogen activator receptor, fibrinogen, fibronectin, hyaluronic acid, sICAM1, sVCAM1, and cell membrane-derived microvesicles) and negatively (for example, by polyene antibiotics, heparin, MIP-1 $\alpha$ , and RANTES).

析显示:PAX 基因与 CXCR4 促进剂结合。由于 PAX 基因具有器官特异性,因此 PAX 蛋白对 CXCR4 的调节也有组织特异性。与缺氧或组织损伤相关的转录因子也可上调 CXCR4 表达,如 NF- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B)、缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、糖皮质激素、lysophosphatidylcholine、转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、干扰素(interferon- $\alpha$ ,IFN- $\alpha$ )和一些白介素(IL-2、IL-4 和 IL-7)<sup>[13]</sup>。

人类 CXCL12 有二种,即  $\alpha$  和  $\beta$ ,前者比后者多。研究发现组织缺氧内皮细胞产生的 HIF-1 上调 CXCL12 表达后可吸引 CXCR4 阳性的组织干细胞参与组织修复<sup>[14]</sup>。NF- $\kappa$ B 也可上调 CXCL12 表达。由于 HIF-1 和 NF- $\kappa$ B 既可上调 CXCR4 表达,也可上调 CXCL12 表达,表明 CXCL12 及受体 CXCR4 在维持组织修复中发挥关键作用。

### 3 CXCL12 及 CXCR4 在肿瘤的表达及作用

肿瘤细胞表达最普遍的趋化因子

受体为 CXCR4。据报道至少有 23 种肿瘤细胞表达 CXCR4,包括上皮癌、间叶癌和造血系统来源的肿瘤,如乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、成神经细胞瘤和胶质瘤等<sup>[2]</sup>。有关 CXCL12 在肿瘤的表达研究不多。在淋巴瘤、神经胶质瘤、卵巢癌和胰腺癌的原发灶有表达<sup>[2]</sup>,而在乳腺癌、甲状腺癌、成神经细胞瘤和血液系统肿瘤的转移灶有表达。来源于乳腺癌和卵巢癌的细胞系不表达 CXCL12,而前列腺癌、胰腺癌和神经胶质瘤的癌细胞系表达 CXCL12。

肿瘤转移是一个复杂的、非随机的多步骤过程,它涉及肿瘤细胞的运动迁移、黏附、侵袭、生长、新血管生成、特异性转移器官的归巢和逃避免疫这几个关键步骤。下面总结趋化因子 CXCL12 及受体 CXCR4 在肿瘤转移过程关键步骤中的作用。

#### 3.1 CXCL12 及 CXCR4 与肿瘤细胞的运动、迁移

在人类乳腺癌、横纹肌肉瘤和小细胞肺癌中,CXCL12 增加癌细胞的运动能力。在 CXCL12 趋化下,表达 CXCR4 的肿瘤细胞可穿过 matrigel、内

皮细胞层、骨髓间质、成纤维细胞单层细胞层<sup>[2]</sup>。CXCL12 作用后使细胞内骨架蛋白 f-actin 束数量和厚度增加、PI-3K (phosphoinositide 3-kinase) 激活、钙流量增加和伪足形成。在肿瘤细胞中 CXCL12 诱发的迁移、侵袭、钙流量和增殖的浓度与刺激正常细胞浓度相当。对造血干细胞、单核细胞和内皮细胞,CXCL12 常见浓度为 100~1 000 ng/ml,同样剂量对癌细胞系和原发性癌细胞均有效。在造血细胞和后天建立的细胞系中应用 PI-3K 抑制剂 LY290042 阻止 PI-3K-AKT 轴或应用破伤风毒素阻止 G $\alpha$ i 信号均可抑制 CXCL12 引发的细胞运动和方向性迁移<sup>[2]</sup>。

对免疫缺陷小鼠接种 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞可导致溶骨性骨转移。通过体内选择分离出转移能力高的亚型细胞,对骨转移集落进行基因分析发现 4 种基因高表达,依次为 CXCR4、IL-11、sotepontin 和结缔组织生长因子<sup>[15]</sup>。在 B16 黑色素瘤模型中,CXCR4 转染后的细胞经静脉接种显示出 10 倍增加的肺转移,而且与皮肤和肺内微小血管内皮细胞的黏附能力增强。

#### 3.2 CXCL12 及 CXCR4 与肿瘤细胞的黏附

CXCL12 通过激活细胞表面的各种黏附分子(如整合素)调节细胞与 fibronectin、纤维蛋白原、间质细胞和内皮细胞的黏附<sup>[5,16]</sup>。在人类不成熟的造血细胞中 CXCL12 可激活整合素 LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1)、VLA-4 (very late activation antigen-4)和 VLA-5<sup>[16]</sup>。CXCL12 可激活巨噬细胞表面的  $\alpha$  II b/ $\beta$ 3 整合素(CD41)。在人类 CD34<sup>+</sup> 造血细胞中,CXCL12 通过 LFA-1/ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1)和 VLA-4/VCAM-1 的相互作用诱导细胞黏附和穿过内皮细胞的迁移,这些作用可被破伤风毒素和细胞松弛素 D 所抑制,表明此过程与 G $\alpha$ i 蛋白信号和细胞骨架有关<sup>[16]</sup>。此外,CXCL12 通过激活 GTPase (guanosine triphosphatase) RhoA 增加整合素  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 表达而调节与细胞的黏附。

在实体瘤中, CXCL12 作用后引起卵巢癌细胞系的整合素  $\beta 1$  表达增加<sup>[17]</sup>, 整合素  $\beta 1$  可增加肿瘤细胞与 fibronectin 黏附。CXCL12 刺激后通过整合素  $\alpha 4 \beta 1$  诱导小细胞肺癌与骨髓间质细胞的紧密黏附。在乳腺癌和卵巢癌细胞系中, 信号分子 Akt2 的过度表达可上调整合素  $\beta 1$  而促进细胞与胶原 IV 黏附。黏附分子对趋化因子受体的表达也有影响。在 CXCR4 阳性的淋巴细胞中, 激活 L-selectin 可上调 CXCR4 表达, 表明 CXCR4 信号可调节细胞表面黏附分子的功能, 黏附分子激活后反过来又增加 CXCR4 的表达<sup>[6]</sup>。

### 3.3 CXCL12 及 CXCR4 与肿瘤细胞的分泌

CXCL12 与 CXCR4 的相互作用可引起 NF- $\kappa$ B 激活, NF- $\kappa$ B 在细胞分泌中起重要作用。此外, CXCL12 作用后细胞分泌更多的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) (如 MMP-2 和 MMP-9)、一氧化氮和血管生成因子 (如 VEGF)<sup>[5]</sup>。这些因子在肿瘤细胞穿过血管基底膜、微血管形成及造血细胞和内皮细胞的交叉交流 (crosstalk) 中发挥重要作用。人类巨噬细胞分泌的 MMPs 和 VEGF 是依赖于 PI-3K-AKT-NF- $\kappa$ B 轴, 并被 LY290042 所抑制<sup>[18]</sup>。

### 3.4 CXCL12 及 CXCR4 与肿瘤细胞的生长、生存

有关 CXCL12 对细胞增殖的作用一直存有争议, 有学者建议通过测定受体激活后 p38 激酶与 PI-3K-AKT 轴的比率来判定<sup>[21]</sup>。CXCL12 对人类 CD34<sup>+</sup> 原始细胞以及 26 种 T、B 淋巴细胞和骨髓细胞不引起增殖<sup>[5, 18]</sup>, 而在一些 CD34<sup>+</sup> 细胞中, CXCL12 虽然可激活 MAPK p42/44 和丝氨酸-苏氨酸激酶 AKT (与增殖有关), 但不引起细胞增殖、生存。但是在许多实体肿瘤中, CXCL12 及 CXCR4 信号途径可刺激前列腺癌、神经胶质瘤、星形胶质瘤、卵巢上皮性癌等细胞增殖<sup>[19-21]</sup>。一些肿瘤细胞自分泌 CXCL12, 自分泌的 CXCL12 与 CXCR4 相互作用调节细胞的增殖<sup>[20]</sup>。在神经胶质瘤和恶性胶质瘤中 CXCL12 是生存因子, 这种作用与

AKT 和 MAPK p42/44 活性延长有关<sup>[21]</sup>。CXCL12-CXCR4 相互作用部分通过 AKT 磷酸化促进细胞的生长<sup>[20, 21]</sup>。总之, 研究表明仅激活 MAPK p42/44 和 PI-3K-AKT 路径对诱导细胞生长、生存是不够的, 还应该有其的补充路径同时被激活<sup>[18]</sup>。

### 3.5 CXCL12 及 CXCR4 与肿瘤的进展、预后

CXCR4 表达与参与肿瘤恶性进展的因子有关。如 CXCL12 作用于卵巢癌细胞系或腹水中的癌细胞后产生细胞因子 TNF $\alpha$ <sup>[19]</sup>, TNF $\alpha$  参与肿瘤间联系和恶性进展。CXCR4 和 VEGF 也有关联, 神经胶质瘤和乳腺癌细胞可分泌 VEGF, 自分泌的 VEGF 又能诱导 CXCR4 表达, 从而促进 CXCL12 对细胞的趋化性迁移<sup>[14]</sup>。在妇科肿瘤中激素与 CXCL12 相关。对雌激素受体 (ER) 阳性的卵巢癌和乳腺癌细胞研究发现 CXCL12 是雌激素的作用靶, ER 阳性的细胞经雌二醇作用后可表达 CXCL12, 从而促进细胞增殖, 但可以被 CXCL12 抗体或 ER 拮抗剂抑制。

最近临床研究发现 CXCR4 表达与肿瘤细胞的恶性度和预后差相关。在难治性转移性前列腺癌中, CXCR4 表达与转移灶存在相关, 认为 CXCR4 是侵袭性强的表型<sup>[22]</sup>。转移灶来源的胰腺癌细胞与原发灶来源的细胞相比, CXCR4 表达水平高。在浸润性和晚期膀胱癌组织中 CXCR4 mRNA 表达上调, 而表浅性膀胱癌的 CXCR4 表达很低<sup>[2]</sup>。对 136 例食管癌患者的随访发现 CXCR4 阳性患者的中位总生存时间和疾病特异性生存时间 (20 个月、25 个月) 明显短于 CXCR4 阴性者 (76 个月、97 个月), CXCR4 表达与淋巴结微浸润和骨髓微转移有关, CXCR4 阳性患者临床结局差<sup>[23]</sup>。对 1 808 例浸润性乳腺癌和 214 例浸润前乳腺癌患者的分析表明, CXCR4 的细胞质着色与肿瘤恶性度有关, 并对疾病特异性生存有预后价值<sup>[24]</sup>。此外, 在结直肠癌、骨肉瘤、成神经细胞瘤、口腔鳞癌和恶性黑色素瘤中 CXCR4 表达与局部复发率高、淋巴结转移和生存时间短有关<sup>[25]</sup>。然而在胃癌中 CXCR4 表达与预后无

关, 而 CCR7 阳性的肿瘤预后好于阴性者。

多数研究认为 CXCL12 表达与肿瘤预后无关。而最近采用 RT-PCR 法对乳腺癌的研究发现 CXCL12 高表达可增加细胞的侵袭和迁移, CXCL12 表达水平与淋巴结转移相关, 与生存时间呈负相关<sup>[26]</sup>。

## 4 发展前景

功能性 CXCR4 在恶性肿瘤细胞广泛表达, 初步证据表明 CXCR4 表达是侵袭性表型, 动物实验显示 CXCR4 拮抗剂可抑制肿瘤的生长和播散。因此 CXCL12 及其受体 CXCR4 是肿瘤转移过程重要的调节因子, 所有干预因素都具有抗 CXCR4 阳性肿瘤细胞转移的作用。然而, CXCL12 和 CXCR4 也被很多维持自身稳定的细胞和炎症细胞所广泛表达, CXCR4 拮抗剂应用可动员干细胞脱离骨髓、影响干细胞的迁移和发育、淋巴细胞的成熟和血小板的形成。但应用 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 治疗 HIV 感染患者的临床实验已表明药理学上的安全。除了大量研究正致力于小分子 CXCR4 拮抗剂外, 采用双链 RNAi (RNA interference) 技术可下调靶细胞的 CXCR4 表达。下调 HIF-1 也可下调 CXCL12, 并抑制 CXCR4 阳性肿瘤细胞的播散。最近开发了 HIF 小分子转录抑制剂 chetomin, 应用 chetomin 可抑制缺氧诱导的转录, 从而抑制小鼠体内肿瘤的生长<sup>[27]</sup>。

本文总结了 CXCL12 及其受体 CXCR4 在肿瘤转移过程中的作用。但是, 肿瘤转移还受其他信号转导的调节, 如肝细胞生长因子、VEGF、kit 配体等, 有关 CXCR4 信号和癌基因、生长因子之间的关系研究不多。只有更深入地了解 CXCR4 在肿瘤中的行为, 才能获得新的治疗策略。

### [参 考 文 献]

- [1] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity [J]. *Immunity*, 2000, 12(2): 121-127.
- [2] Balkwill F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4 [J]. *Semin Cancer*

- Biol, 2004,14(3):171-179.
- [3] Vila-Coro A J, Rodriguez-Frade J M, De Ana A M, et al. The chemokine SDF-1 $\alpha$  triggers CXCR4 receptor dimerization and activates the JAK/STAT pathway [J]. FASEB J, 1999,13(13):1699-1710.
- [4] Sun Y, Cheng Z, Ma L, et al.  $\beta$ -arrestin 2 is critically involved in CXCR4-mediated chemotaxis and this is mediated by its enhancement of p38 MAPK activation [J]. J Biol Chem, 2002,277(51):49212-49219.
- [5] Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Majka M, et al. The SDF-1-CXCR4 axis stimulates VEGF secretion and activates integrins but does not affect proliferation and survival in lymphohematopoietic cells [J]. Stem Cells, 2001,19(5):453-466.
- [6] Ding Z, Issekutz T, Downey G P, et al. L-selectin stimulation enhances functional expression of surface CXCR4 in lymphocytes: implications for cellular activation during adhesion and migration [J]. Blood, 2003,101(11):4245-4252.
- [7] Chernock R D, Cherla R P, Ganju R K. SHP2 and cbl participate in  $\alpha$ -chemokine receptor CXCR4-mediated signaling pathways [J]. Blood, 2001,97(3):608-615.
- [8] Fernandis A Z, Cherla R P, Ganju R K. Differential regulation of CXCR4-mediated T-cell chemotaxis and mitogen-activated protein kinase activation by the membrane tyrosine phosphatase, CD45 [J]. J Biol Chem, 2003,278(11):9536-9543.
- [9] Christopherson K W, Cooper S, Broxmeyer H E. Cell surface eptidase CD26/DPPIV mediates G-CSF mobilization of mouse progenitor cells [J]. Blood, 2003,101(12):4680-4686.
- [10] Sbaa-Ketata E, Courel M N, Delpech B, et al. Hyaluronan-derived oligosaccharides enhance SDF-1-dependent chemotactic effect on peripheral blood hematopoietic CD34<sup>+</sup> cells [J]. Stem Cells, 2002,20(6):585-587.
- [11] Hecht I, Cahalon L, Hershkoviz R, et al. Heterologous desensitization of T cell functions by CCR5 and CXCR4 ligands: inhibition of cellular signaling, adhesion and chemotaxis [J]. Int Immunol, 2003,15(1):29-38.
- [12] Wysoczynski M, Reza R, Ratajczak J, et al. Incorporation of CXCR4 into membrane lipid rafts primes homing-related responses of hematopoietic stem/progenitor cells to an SDF-1 gradient [J]. Blood, 2005,105(1):40-48.
- [13] Bachelder R E, Wendt M A, Mercurio A M. Vascular endothelial growth factor promotes breast carcinoma invasion in an autocrine manner by regulating the chemokine receptor CXCR4 [J]. Cancer Res, 2002,62(24):7203-7206.
- [14] Ceradini D J, Kulkarni A R, Callaghan M J, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1 [J]. Nat Med, 2004,10(8):858-864.
- [15] Kang Y, Siegel P M, Shu W, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone [J]. Cancer Cell, 2003,3(6):537-549.
- [16] Peled A, Kollet O, Ponomarev T, et al. The chemokine SDF-1 activates the integrins LFA-1, VLA-4, and VLA-5 on immature human CD34<sup>+</sup> cells: role in transendothelial/stromal migration and engraftment of NOD.SCID mice [J]. Blood, 2000,95(11):3289-3296.
- [17] Scotton C J, Wilson J L, Milliken D, et al. Epithelial cancer cell migration: a role for chemokine receptors? [J]. Cancer Res, 2001,61(13):4961-4965.
- [18] Majka M, Ratajczak J, Villaire G, et al. Thrombopoietin but not cytokines binding to gp130 protein-coupled receptors activates MAPKp42/44, AKT and STAT proteins in normal human CD34<sup>+</sup> cells, megakaryocytes and platelets [J]. Exp Hematol, 2002,30(7):751-760.
- [19] Scotton C J, Wilson J L, Scott K, et al. Multiple actions of the chemokine CXCL12 on epithelial tumor cells in human ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2002,62(20):5930-5938.
- [20] Sun Y X, Wang J, Shelburne C E, et al. Expression of CXCR4 and CXCL12 (SDF-1) in human prostate cancers (PCa) *in vivo* [J]. J Cell Biochem, 2003,89(3):462-473.
- [21] Barbero S, Bonavia R, Bajetto A, et al. Stromal cell-derived factor 1 $\alpha$  stimulates human glioblastoma cell growth through the activation of both extracellular signal-regulated kinases 1/2 and Akt [J]. Cancer Res, 2003,63(8):1969-1974.
- [22] Darash-Yahana M, Pikarsky E, Abramovitch R, et al. Role of high expression levels of CXCR4 in tumor growth, vascularization, and metastasis [J]. FASEB J, 2004,8(11):1240-1242.
- [23] Kaifi J T, Yekebas E F, Schurr P, et al. Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2005,97(24):1840-1847.
- [24] Salvucci O, Bouchard A, Baccarelli A, et al. The role of CXCR4 receptor expression in breast cancer: a large tissue microarray study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2006,97(3):275-283.
- [25] Kim J, Takeuchi H, Lam S T, et al. Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival [J]. J Clin Oncol, 2005,23(12):2744-2753.
- [26] Kang H, Watkins G, Parr C, et al. Stromal cell derived factor-1: its influence on invasiveness and migration of breast cancer cells *in vitro*, and its association with prognosis and survival in human breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2005,7(4):402-410.
- [27] Kung A L, Zabludoff S D, France D S, et al. Small molecule blockade of transcriptional coactivation of the hypoxia-inducible factor pathway [J]. Cancer Cell, 2004,6(1):33-43.