

CC 类趋化因子受体 7 及其配体与口腔鳞癌的关系

金鑫 王静 王芳综述 曾昕 陈谦明审校

(口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学 成都 610041)

[摘要] 趋化因子是一组具有趋化作用的细胞因子超家族, 通过与特异性受体结合发挥生物学功能。趋化因子受体 7 与口腔鳞癌的侵袭和淋巴结转移等密切相关, 现就趋化因子受体 7 及其配体的功能以及它们在口腔鳞癌侵袭和淋巴结转移中的作用作一综述。

[关键词] 趋化因子; CC 类趋化因子受体 7; 口腔鳞状细胞癌; 侵袭; 淋巴结转移

[中图分类号] Q 51 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.01.033

Study of relationship between expression of CC chemokine receptor 7 and its ligands and oral squamous cell carcinoma JIN Xin, WANG Jing, WANG Fang, ZENG Xin, CHEN Qian-ming. (State Key Laboratory of Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Chemokines belong to the small molecule chemoattractive cytokine family. They are involved in diverse biological actions through combining with their specific receptors. Recent studies showed that the expression of CC chemokine receptor 7(CCR7) were significantly associated with the invasion and lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma(OSCC). This review will concentrate on the functions of CCR7 and its ligands, and their effects in invasion and lymph node metastasis of OSCC.

[Key words] chemokine; CC chemokine receptor 7; oral squamous cell carcinoma; invasion; lymph node metastasis

CC 类趋化因子受体(CC chemokine receptor, CCR)7 是 CC 类趋化因子成员之一, CCR7 和 CC 类趋化因子配体(CC chemokine ligand, CCL)19/21 相互作用在肿瘤侵袭和转移中起着重要作用, 进一步深入研究其作用机制对了解口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)癌细胞侵袭和转移的分子机制具有重要意义。

1 结构和生物学特性

趋化因子是细胞因子超家族成员中一类相对分子质量为 $(8\sim 14)\times 10^3$ 的可溶性蛋白质^[1], 根据其 N 端 2 个保守的半胱氨酸残基之间间隔的距离不同分为 4 类: C、CC、CXC 和 CX3C。趋化因子受体是能够特异性结合趋化因子的 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体, 其 N 端区域与配体结合, 胞内区与 G 蛋白偶联, C 端可磷酸化参与信号转导。该受

体分为 4 个亚家族: CXCR、CCR、CR、CX3CR^[2], 通常表达于免疫细胞、内皮细胞的细胞膜上。趋化因子及其受体之间的相互作用控制着各种免疫细胞在循环系统和组织器官间的定向迁移^[3], 并与肿瘤细胞的生长、血管生成及靶向转移有关。

CCR7 为 CCR 类, 在幼稚 T 细胞、B 细胞、树突细胞(dendritic cell, DC)表面表达, 转染肿瘤坏死因子 α 基因可使 CCR7 表达上调。CCL19/21 是 CCR7 的 2 个高亲和力配体, CCL21 又称次级淋巴组织趋化因子(secondary lymphoid tissue chemokine, SLC), 属于 CC 类趋化因子。CCL21 高表达于淋巴结和脾的 T 细胞富集区, 以及高内皮细胞微静脉(high endothelial venule, HEV)和淋巴内皮中, 推测其在淋巴细胞归巢中起着重要的作用^[4]。CCL19 在基因和功能上与 CCL21 高度相关, 主要表达于胸腺, 在淋巴结中表达相对较低。

2 与肿瘤的关系

CCR7 在多种人类恶性肿瘤中有表达或高表达。Müller 等^[5]在研究中发现: CCR7 表达于人乳

[收稿日期] 2009-11-23; [修回日期] 2010-09-17

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30772424, 81072218);

四川省青年科技基金资助项目(09ZQ026-037)

[作者简介] 金鑫(1986-), 女, 山西人, 硕士

[通讯作者] 陈谦明, Tel: 028-85503480

腺癌细胞，而在正常乳腺上皮细胞中不表达。此外，在非小细胞肺癌^[6]、食管癌^[7]等肿瘤细胞中均呈现 CCR7 的高表达。

在肿瘤转移过程中，CCR7 及其相应配体扮演了重要角色。有研究^[5]证实：乳腺癌腋窝淋巴结、肺和肝脏转移灶中 CCR7 的表达增高。另一实验^[8]通过对 Ca²⁺流动及肌动蛋白聚合作用分析得到：肿瘤发生淋巴结转移时，CCR7 有表达的胃癌细胞系 NUGC 表现出对 CCL21 趋化明显的剂量依赖性，而 CCR7 无表达的胃癌细胞系 Kato 则没有这种特性。在研究^[6-7, 9-10]其他肿瘤时也发现：CCR7 及其配体的特异性结合在肿瘤淋巴结转移中发挥了重要作用。Willmann 等^[11]认为：配体对受体的吸引可促进有 CCR7 表达的肿瘤细胞循着配体浓度定向迁移，这可能是肿瘤转移的机制。

在肿瘤治疗方面，Alfonso-Pérez 等^[12]在对慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)的治疗研究中发现：应用 CCR7 单克隆抗体可以介导针对 CLL 细胞的补体依赖的细胞毒反应，这些单克隆抗体还能在体外阻断 CCL19 对 CLL 细胞的趋化作用。他们认为 CCR7 单克隆抗体可能会对 CLL 发挥良好的治疗效果。Okada 等^[13]证实：CCR7 可使 DC 更有效地聚集于淋巴结，辅助 DC 发挥肿瘤免疫治疗的效果。

3 与 OSCC 的关系

3.1 在 OSCC 中的表达和意义

OSCC 是口腔颌面部常见的恶性肿瘤之一，局部侵袭力强，颈淋巴结转移率高。Shang 等^[14]在研究 OSCC 中 CCR7 表达的情况时发现：肿瘤细胞质和细胞膜染色阳性，正常鳞状上皮细胞质几乎没有染色；在 85 例 OSCC 患者中有 56 例 CCR7 染色呈阳性(65.9%)；10 例癌旁正常黏膜中仅 1 例染色呈中等阳性，其余均无染色。蛋白质印记及聚合酶链式反应显示：OSCC 和人舌鳞癌细胞系 Tca8113 中 CCR7 和 mRNA 染色呈阳性，正常黏膜组织和涎腺腺样囊性癌(salivary adenoid cystic carcinoma, ACC)无表达。尹东等^[15]检测了 64 例 OSCC 患者后发现：CCR7 的染色阳性率为 65.6%，而在正常口腔黏膜中 CCR7 无表达或表达较弱；在伴有淋巴结转移的病例中，其表达显著高于无淋巴结转移者。上述研究结果与其他研究^[6-7]报道的 CCR7 表达与恶性肿瘤临床病理特征之间关系的研究结果基本一致。Uchida 等^[16]则发现：在

OSCC 细胞中 CCR7 表达下调，细胞因子受体的表达取决于癌细胞的种类。

CCR7⁺鳞癌细胞往往预示着肿瘤体积较大、临床分期更高，并有可能存在高颈淋巴结转移率和局部复发率。Shang 等^[14]总结了 85 例 OSCC 中 CCR7 的表达与临床病理参数之间的关系后发现：CCR7⁺的肿瘤特征为高淋巴结转移率，并与肿瘤大小、临床分期显著相关，与患者年龄、性别无明显关联。Tsuzuki 等^[17]研究也显示：在 90 例口腔和口咽鳞状细胞癌中，54 例的 CCR7 染色呈阳性(60%)，阳性组与阴性组相比呈现显著的低好转率和低生存率；同时，CCR7 的表达也与肿瘤的分化程度、淋巴结转移、局部复发和癌症死亡率密切相关；CCR7 阳性组无病生存率更低，与 CCR7 阴性组间的总生存率差异有统计学意义；CCR7 很可能是一个对整体生存率非常重要并且独立的预后指标；相对 CCR7⁻的鳞癌细胞而言，CCR7⁺的死亡危险率为 2.723。由此可见：OSCC 中 CCR7 是否表达有可能成为预测患者预后的重要标志之一。

3.2 在 OSCC 淋巴结转移中的表达及意义

3.2.1 在 OSCC 淋巴结转移灶中的表达 对 OSCC 伴淋巴结转移的病例研究^[14]时发现：CCR7 的表达显著高于无淋巴结转移者。口腔和口咽鳞癌转移淋巴结内的癌细胞 CCR7 染色呈阳性，其染色分数与原发灶有显著相关性^[17]。在对头颈鳞癌高转移性老鼠模型的细胞研究^[18]中发现：CCR7 活性上调的肿瘤细胞有高转移能力，且 CCR7 明显高表达促进了周围淋巴组织免疫细胞的归巢。运用逆转录-聚合酶链反应技术研究后发现：在同一头颈鳞癌患者中，CCR7 在原发灶和转移灶中均有表达。进一步定量研究^[18]表明：CCR7 在头颈鳞癌的转移灶中的表达是原发灶的 10 倍。

3.2.2 在 OSCC 淋巴结转移中的意义 目前，对 CCL19/21-CCR7 生物学轴在 OSCC 淋巴结转移中的作用研究还不甚完善。Wang 等^[19]认为：在头颈部鳞癌转移淋巴结中，CCL19 比良性淋巴结或原发肿瘤中的表达分泌水平更高。Shang 等^[14]在研究 OSCC 细胞颈淋巴结转移时发现：人舌鳞癌细胞系 Tca8113 对淋巴结的黏附能力很强，在与抗 CCR7 抗体孵育 24 h 后其黏附能力显著下降，而 ACC 几乎无法黏附在表达 CCL21 的颈淋巴结上。体外实验^[14]表明：Tca8113 趋化 CCL21 具有剂量依赖性，在 50 ng·mL⁻¹ CCL21 下显示出穿越基底

膜的强大能力, ACC 则相对较差。可以根据这些结果^[14]推测:高表达 CCL21 的淋巴结可能参与了 OSCC 细胞前哨淋巴结的转移。在被观察的 OSCC 中, 65.9% 为 CCR7 表达阳性并与淋巴结转移密切相关, 在 CCL21 刺激下, 淋巴结转移增加并且 Tca8113 对淋巴结附着力增强, 这些结果可以提示 CCR7 与 OSCC 定向淋巴结转移有关。但究竟哪条信号通路参与了此过程, 阻碍了 CCR7 与 CCL19/21 之间的相互作用是否能阻止 OSCC 向颈淋巴结转移, 仍需进一步探索。

3.3 在 OSCC 治疗中的应用前景

Wang 等^[19]用 CCL19 预处理 CCR7⁺肿瘤细胞能使顺铂引起的凋亡大大减少, 应用 CCR7 单克隆抗体又可降低 CCL19 的抗凋亡作用, 由此发现: CCR7 刺激保护肿瘤细胞免于顺铂引起的凋亡。动物实验结果^[19]显示: 与野生型小鼠相比, CCL-19/21 基因敲除的小鼠, 其 CCR7⁺头颈部鳞状细胞癌组织生长速度显著放缓; 在缺乏外源性配体治疗的情况下, 使用 CCR7 抗体封锁其信号传导, 可降低头颈部鳞癌细胞存活率达 59%, 且提高了表皮生长因子受体抑制剂的效果; CCL19/21 的分泌促进了 CCR7 促生长信号的活化, 此信号与肿瘤侵袭和疾病恶化有关。因此推测: CCR7 及其趋化因子可能成为头颈部鳞癌进展的有效生物标志物, CCR7 有可能成为新的治疗靶点, 其在 OSCC 的侵袭转移预后的判断和治疗方面有着广阔的应用前景。

4 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] Christopherson K 2nd, Hromas R. Chemokine regulation of normal and pathologic immune responses[J]. *Stem Cells*, 2001, 19(5): 388-396.
- [3] Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic[J]. *Nature*, 1998, 392(6676): 565-568.
- [4] Gunn MD, Tangemann K, Tam C, et al. A chemokine expressed in lymphoid high endothelial venules promotes the adhesion and chemotaxis of naive T lymphocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(1): 258-263.
- [5] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56.
- [6] Takanami I. Overexpression of CCR7 mRNA in nonsmall cell lung cancer: Correlation with lymph node metastasis[J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(2): 186-189.
- [7] Ding Y, Shimada Y, Maeda M, et al. Association of CC chemokine receptor 7 with lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(9): 3406-3412.
- [8] Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, et al. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(10): 2937-2941.
- [9] Wiley HE, Gonzalez EB, Maki W, et al. Expression of CC chemokine receptor-7 and regional lymph node metastasis of B16 murine melanoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(21): 1638-1643.
- [10] Schimanski CC, Schwald S, Simiantonaki N, et al. Effect of chemokine receptors CXCR4 and CCR7 on the metastatic behavior of human colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(5): 1743-1750.
- [11] Willmann K, Legler DF, Loetscher M, et al. The chemokine SLC is expressed in T cell areas of lymph nodes and mucosal lymphoid tissues and attracts activated T cells via CCR7[J]. *Eur J Immunol*, 1998, 28(6): 2025-2034.
- [12] Alfonso-Pérez M, López-Giral S, Quintana NE, et al. Anti-CCR7 monoclonal antibodies as a novel tool for the treatment of chronic lymphocyte leukemia[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(6): 1157-1165.
- [13] Okada N, Mori N, Koretomo R, et al. Augmentation of the migratory ability of DC-based vaccine into regional lymph nodes by efficient CCR7 gene transduction[J]. *Gene Ther*, 2005, 12(2): 129-139.
- [14] Shang ZJ, Liu K, Shao Z. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(6): 480-485.
- [15] 尹东, 哈勇, 高志, 等. 趋化因子受体 CCR7 在口腔鳞癌中的表达及其临床意义[J]. *宁夏医学杂志*, 2008, 30(6): 495-497.
- [16] Uchida D, Begum NM, Almofti A, et al. Possible role of stromal-cell-derived factor-1/CXCR4 signaling on lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2003, 290(2): 289-302.
- [17] Tsuzuki H, Takahashi N, Kojima A, et al. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas expressing CCR7 have poor prognoses[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2006, 33(1): 37-42.
- [18] Wang J, Xi L, Hunt JL, et al. Expression pattern of chemokine receptor 6 (CCR6) and CCR7 in squamous cell carcinoma of the head and neck identifies a novel metastatic phenotype[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(5): 1861-1866.
- [19] Wang J, Seethala RR, Zhang Q, et al. Autocrine and paracrine chemokine receptor 7 activation in head and neck cancer: Implications for therapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(7): 502-512.