

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.046

CCL5/CCR5 生物学轴在肿瘤中作用的研究进展 *

吕晓丹 李 瑶 李 航 林森森 袁胜涛[△]

(中国药科大学,江苏省新药筛选重点实验室 江苏 南京 210009)

摘要:肿瘤因其易转移、易复发的特性成为一大难以治愈的疾病,已严重威胁到人类的生命健康。肿瘤微环境在肿瘤的生长、迁移、免疫逃逸、血管生成等过程中具有明显的促进作用。肿瘤微环境中细胞分泌的 CCL5 发挥的作用已受到越来越多的关注,且许多研究表明抑制 CCL5/CCR5 生物学轴可抑制肿瘤迁移、血管生成等,预示着这可能成为一个新的肿瘤治疗策略。本文总结了近年来关于 CCL5/CCR5 生物学轴的研究,包括 CCL5/CCR5 生物学轴介导的肿瘤生长迁移、血管生成、免疫逃逸等作用,及 CCR5 抑制剂在肿瘤治疗中的广阔前景。

关键词:趋化因子 5;肿瘤;迁移;免疫逃逸;血管生成

中图分类号:R730.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)19-3780-03

Progress on CCL5/CCR5 Axis in Cancer*

LV Xiao-dan, LI Yao, LI Hang, LIN Sen-sen, YUAN Sheng-tao[△]

(Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: Tumor is a difficult to cure because of it is easy to transfer and relapse. Tumor microenvironment significantly promotes cancer proliferation, metastasis, immune escape and angiogenesis. Chemokine C-C motif ligand 5 (CCL5) produced by cells in the tumor microenvironment act as a key role. Increasing evidences demonstrate attenuation the secretion of CCL5, or inhibition of CCR5, the cognate receptor of CCL5, can inhibit cancer metastasis and angiogenesis. Targeting CCL5-CCR5 axis may be of great significance in the future treatment of cancer. This review summarizes the recent developments of CCL5-CCR5 axis, including various biological functions of the axis, such as promotes cancer proliferation, metastasis, immune escape and angiogenesis, and the development of CCR5 inhibitors as a new anti-cancer treatment.

Key words: CCL5; Cancer; Migration; Immune escape; Angiogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R730.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3780-03

前言

恶性肿瘤是严重威胁人类生命健康的一大类疾病。在中国,由肿瘤导致的死亡占死亡原因的 25 %^[1]。然而目前恶性肿瘤发病率仍处于上升趋势^[2],肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌是我国主要的恶性肿瘤,肺癌、肝癌、胃癌占肿瘤死亡病例的 80 %^[3]。局部浸润与远处转移是恶性肿瘤的重要特点,也是治疗的主要难点。肿瘤转移不仅与恶性肿瘤细胞自身性状相关,也受肿瘤微环境的影响^[4]。

趋化因子最初得名于 1992 年的国际免疫学会^[5],是细胞因子家族的一个分支,对免疫细胞有趋化作用。肿瘤微环境中的许多基质细胞及肿瘤细胞皆可分泌趋化因子,进而影响肿瘤细胞的生长及转移^[6]。近年来,趋化因子配体 5(Chemokine C-C motif ligand 5, CCL5)对肿瘤的影响是一大研究热点,目前研究表明 CCL5 对肿瘤的生长、转移、血管生成及免疫逃逸有明显的促进作用,对相应的 CCR5 及 CCL5 抑制剂也有一定的研究,但还未应用于临床。现对 CCL5 在肿瘤生长、转移及治疗方

面的研究做一综述,为进一步研究 CCL5/CCR5 相关的分子靶向药物提供基础,为今后的肿瘤治疗提供理论依据及启发。

1 CCL5/CCR5 生物学轴简介

趋化因子,又称化学趋化性细胞因子,是小分子的可溶性蛋白质,在炎症发生时作为分子信号诱导细胞迁移。趋化因子和趋化因子受体在多种类型肿瘤中皆有表达。肿瘤微环境产生的趋化因子可诱导肿瘤增殖,浸润,促进血管生成,并刺激肿瘤细胞转移。趋化因子家族按结构中氨基酸和半胱氨酸残基的排列顺序可分为四种类型:C、CC、CXC 及 CX3C。

趋化因子配体 5(CCL5)属于 CC 趋化因子家族。在筛查活化的 T 细胞及 B 细胞基因差异表达的研究中,第一次发现了 CCL5。CCL5 主要表达于巨噬细胞,血小板,滑膜成纤维细胞,肾小管上皮细胞,及部分肿瘤细胞。CCL5 可参与机体的多种生理病理反应,如在招募各种白细胞至炎症部位的过程中发挥积极作用^[7]。趋化因子受体(Chemokine Receptor)是一种具有 7 次跨膜结构的 G 蛋白偶联受体,主要可以通过 G 蛋白转导信号。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81573456,81302794);江苏省自然科学基金项目(BK20161598);

国家高技术研究发展计划(863 计划)(2014AA022208)

作者简介:吕晓丹(1992-),硕士研究生,研究方向:肿瘤药理学,电话:13770992698,E-mail: lyud12@163.com

[△] 通讯作者:袁胜涛,博士,研究员,研究方向:肿瘤药理学,E-mail: cpuyuanst@163.com

(收稿日期:2016-12-15 接受日期:2017-01-12)

CCL5 主要通过与相应的趋化因子受体结合发挥作用, 已有研究报道的受体有 CCR1, CCR3, CCR5。其中, CCR5 为其主要受体^[8]。

2 CCL5/CCR5 生物学轴在肿瘤中的作用

2.1 CCL5 对肿瘤生长及迁移的影响

肿瘤转移导致难以治愈是肿瘤患者死亡的主要原因, 如 10-15 % 的乳腺癌患者在确诊后 3 年内出现肿瘤转移^[9]。因此, 寻找肿瘤转移的原因及如何抑制转移显得尤为重要。

趋化因子多以自分泌的方式刺激肿瘤细胞及肿瘤间质细胞从而促进肿瘤细胞的增殖及转移。Gao 等^[10]的研究表明, CCL5/CCR5 生物学轴可以通过促进肿瘤细胞糖酵解而促进肿瘤生长。CCL5 在胃炎及胃癌前病变患者体内表达没有明显变化^[11], 但在胃癌患者组织及血清中表达上调, 且与肿瘤体积、病理分期、转移程度密切相关^[12], 预示着 CCL5 可以影响胃癌的生长、转移, 可作为胃癌患者肿瘤进展及预后的重要生物学指标。肿瘤微环境中的巨噬细胞可以分泌 CCL5, 并通过 STAT3 促进胃癌细胞的迁移^[13]。S100 钙结合蛋白 A4(S100A4)可以通过与钙离子结合^[14], 发挥多种生物学作用, 影响肿瘤转移。朱永云等^[15]在研究中检测了乳腺癌组织中 CCL5 及 S100A4 的表达, 发现两者表达皆上调, 且呈正相关, 预示着两者的表达量可作为判断乳腺癌病理分期及预后的指标。RKIP 是一个已知的转移抑制基因, Ila 等^[16]的研究表明, RKIP 可通过抑制 CCL5 的表达减少乳腺癌细胞的转移。

以上诸多研究表明, CCL5 可通过多种机制促进肿瘤的生长及迁移, 其在正常组织及肿瘤组织表达的变化预示着可作为肿瘤患者病理分期及预后的指标, 抑制 CCL5 的作用可能是一种有效的肿瘤治疗途径。

2.2 CCL5 对血管生成的影响

实体瘤在生存及转移过程中会分泌许多促血管生成生长因子, 如血管内皮生长因子, 促进激活宿主内皮细胞, 并招募内皮祖细胞(EPCs)^[17]。最近研究表明, CCL5/CCR5 生物学轴参与血管生成, 尤其在由 EPCs 介导的血管生成中具有关键作用^[18]。众所周知, 肿瘤干细胞具有自我更新的能力及肿瘤发生的潜力, 其多向分化的潜力已成为研究热点。最近的研究表明肿瘤干细胞可分化为内皮细胞并参与肿瘤的血管形成。卵巢癌干细胞样细胞(CSLCs)可通过自分泌 CCL5 激活 NF- κ B 和 STAT3 信号通路, 并分化成为内皮细胞(ECs), 参与肿瘤血管形成^[19]。Michael 等^[20]的研究表明, CCL5 可直接影响肿瘤基质中的内皮细胞从而促进血管生成, 在免疫能力正常的乳腺癌小鼠模型中使用 CCR5 抑制剂可导致血管生成减少, 肿瘤生长减缓, 转移减少, 生存率大大提高。而 CCR5 敲除小鼠体内肿瘤生长及血管生成皆明显受到抑制。

软骨肉瘤是一种原发性恶性骨肿瘤, 具有强大的本地浸润及远处转移的能力。血管生成是肿瘤生长和转移的关键步骤。近期研究发现 CCL5 可通过下调 miR-199a、miR-200b 促进人软骨肉瘤 EGFR 依赖的血管生成^[21,22]。CCL5 还可增加人骨肉瘤中 VEGF 的表达及分泌。CCL5/CCR5 生物学轴可明显激活蛋白激酶 C δ (PKC δ)-c-Src, HIF1 α 信号通路, 从而介导 VEGF 依赖的血管生成^[23]。

2.3 CCL5 与肿瘤免疫逃逸

肿瘤微环境中包括多种类型的细胞, 如基质及炎细胞等,

共同组成一个复杂的网络, 通过细胞直接接触或旁分泌的方式传递信号^[24]。越来越多的证据表明, 肿瘤微环境中的巨噬细胞可以通过分泌血管生成因子, 生长因子及趋化因子等促进肿瘤的侵袭及迁移。近年来, 随着研究的深入, 大家对肿瘤微环境及肿瘤的免疫逃逸有了更多的认识, Hanahan 等^[25]认为免疫逃逸及炎性的微环境是肿瘤细胞的重要特征。CCL5 在 T 细胞增殖, IFN- γ 和 IL-2 分泌中扮演重要角色, 是介导免疫反应的重要细胞因子, 可通过影响 T 细胞, 参与免疫逃逸^[26]。

Azenshtein 等^[27]发现乳腺癌细胞分泌的趋化因子 CCL5 可使淋巴细胞向肿瘤部位聚集, 促进疾病发展。粘着斑激酶(FAK)是一种酪氨酸激酶, 可调节不同的细胞功能, 包括粘附、迁移、侵袭、增殖和生存^[28]。FAK 可通过调节趋化因子如 CCL5 来抑制 T 细胞, 从而促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[29]。调节性 T 细胞(Treg)是一类控制体内自身免疫反应性的 T 细胞亚群, 具有强大的肿瘤免疫抑制作用, 主要通过抑制 NK 细胞及效应 T 细胞实现其作用^[30]。肿瘤细胞可通过分泌多种趋化因子及细胞因子, 如 CCL5, 使 Treg 细胞向肿瘤局部浸润、聚集^[31]。也有研究表明, CCR5 在胃癌患者外周血 Treg 细胞中表达上调, 与胃癌分期及淋巴结转移相关, 预示着两者的相互作用可能导致肿瘤的免疫逃逸^[32]。

3 针对 CCL5/CCR5 生物学轴的治疗方法

CCL5 与临床病理参数的相关性预示着 CCL5 可以作为胃癌分期及疾病进展的重要分子标记^[33], 而在肿瘤迁移, 免疫抑制等方面的作用表明可将其作为一个新的肿瘤治疗靶点。现已研究得出 CCL5/CCR5 复合物的结构^[34], 这为继续研究 CCL5 的作用及抑制 CCL5/CCR5 生物学轴提供了便利。

3.1 以 CCL5 为靶点的治疗方法

吉非替尼是选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂, 可以减少 CCL5 的分泌, 从而抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶, 抑制血管生成及肿瘤生长^[35], 提示我们抑制 CCL5 的分泌可作为肿瘤靶向治疗的一种途径。给予荷瘤小鼠 CCL5 中和抗体后, 小鼠肿瘤生长明显受到抑制。在骨髓及三阴性乳腺癌浸润微环境中, 抑制 CCL5 可以得到很好的疗效且无明显毒性^[36]。以上研究表明, 抑制 CCL5 的分泌或直接抑制 CCL5 的作用都可抑制肿瘤生长, 预示着这两种方法在肿瘤治疗方面的应用前景, 但目前还未应用于临床, 需要对其作用范围及抑制 CCL5 对正常组织的影响进行更深一步的研究。

3.2 CCR5 抑制剂的研究现状

CCR5 抑制剂目前已受到广泛关注, 主要有 4 种类型: 趋化因子衍生物、非肽类小分子化合物、单克隆抗体、肽类化合物^[37]。这些特异的小分子抑制剂如 Maraviroc (马拉维若 UK427857) 可有效抑制 CCR5 的信号传导, 可以用于阻断 CCL5 的作用。Michael 等^[22]的研究发现, CCR5 抑制剂会导致血管生成减少, 肿瘤生长减缓, 肿瘤转移减少, 提高肿瘤患者的生存率。已有研究表明, Maraviroc 可以抑制大鼠乳腺癌的肺转移^[38]。唾液腺腺样囊性癌(salivary adenoid cystic carcinoma, SACC)是一种不常见的恶性肿瘤, 嗜神经性侵袭是其主要特征之一, 临床治疗不易根治。而 Maraviroc 可明显抑制 SACC-83 的增殖、趋化能力及转移能力, 预示着 Maraviroc 可成为新的靶向抗肿瘤药物^[39]。TAK-779 是 CCR5 特异性抑制剂, 与 CCR5

结合后可抑制前列腺癌的生长及转移^[40]。UK-427,857 是哌啶类 CCR5 抑制剂,具有耐受性好,副作用小的特点^[41]。

4 结语与展望

CCL5/CCR5 生物学轴在肿瘤发生发展过程中发挥的重要作用已受到越来越多的关注,目前的研究表明其对肿瘤的作用主要集中于促转移、促血管生成及免疫逃逸等方面,其他方面的作用有待进一步的研究。本文对近几年关于 CCL5/CCR5 生物学轴对肿瘤的促进作用的综述为大家全面了解这方面的内容提供便利,为针对 CCL5/CCR5 生物学轴的治疗方法提供了新的研究思路。

肿瘤微环境中的趋化因子作用复杂,目前对趋化因子家族的研究集中在个别趋化因子的作用上,但对其整体的认识仍有许多不足,需要我们进一步的研究。CCL5/CCR5 在肿瘤发生、发展及转移中具体的作用机制仍需进一步的研究。通过明确趋化因子及其受体在肿瘤发生发展中的作用,开发相关的新型治疗分子,如趋化因子类似物,受体阻断剂等,为肿瘤的分子靶向药物研究提供新的靶点及理论依据。未来更多的研究应集中于高效的分子靶向治疗,高选择性、高针对性的治疗策略会得到意想不到的效果,为肿瘤治疗提供新的可能。

参考文献(References)

- [1] He J, Chen WQ. 2012 Chinese Cancer Registry Annual Report[M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012: 28-31
- [2] Wu F, Lin G, Zhang J. An Overview of Cancer Incidence and Trend in China[J]. China Cancer, 2012, 21(2): 81-85
- [3] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of Cancer Incidence and Mortality in China, 2012[J]. China Cancer, 2016, 25(1): 1-8
- [4] Son B, Lee S, Youn H. The Role of Tumor Microenvironment in Therapeutic Resistance[J]. Oncotarget, 2016, 12(11): 1-13
- [5] Lindley IJD, Westwick J, Kunkel SL. Nomenclature Announcement the Chemokines[J]. Immunol Today, 1993, 14: 24
- [6] Hu K, Xiong J. Tumor Microenvironment and Chemokine Family[J]. Foreign Med Sci Oncol Sect, 2005, 32(4): 246-250
- [7] Lv D, Zhang Y, Kim HJ, et al. CCL5 as a Potential Immunotherapeutic Target in Triple-negative Breast Cancer[J]. Cell Mol Immunol, 2013, 10(4): 303-310
- [8] Soria G, Ben-Baruch A. The Inflammatory Chemokines CCL2 and CCL5 in Breast Cancer[J]. Cancer Lett, 2008, 267(2): 271-285
- [9] Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast Cancer Metastasis: Markers and Models[J]. Nat. Rev Cancer, 2005, 5(8): 591-602
- [10] Gao DF, Fish EN. A Role for CCL5 in Breast Cancer Cell Metabolism[J]. Cytokine, 2013, 63(3): 264
- [11] Sima AR, Sima HR, Rafatpanah H, et al. Serum chemokine legend 5 (RANTES) level might be utilized as a predictive marker of tumor behavior and disease prognosis in patients with gastric adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Cancer, 2014, 45: 476-480
- [12] Ding H, Zhao L, Cui W, et al. Expression and clinical significance of CCL5 in tumor tissues and serum of patients with gastric cancer[J]. Chinese Journal of Immunology, 2016, 32: 707-710
- [13] Ding H, Zhao L, Dai S, et al. CCL5 secreted by tumor associated macrophages may be a new target in treatment of gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 77: 142-149
- [14] Bettum IJ, Vasiliaskaite K, Nygaard V, et al. Metastasis associated protein S100A4 induces a network of inflammatory cytokines that activate stromal cells to acquire pro-tumorigenic properties [J]. Cancer Lett, 2014, 344(1): 28-39
- [15] Zhu Y, Li J, Zhao Y, et al. Expression of CCL5 and S100A4 in breast cancer and its clinical significance [J]. Journal of Practical Oncology, 2016, 31(1): 43-47
- [16] Ila Datar, Qiu X, Ma H, et al. RKIP regulates CCL5 expression to inhibit breast cancer invasion and metastasis by controlling macrophage infiltration[J]. Oncotarget, 2015, 6(36): 39050-39061
- [17] Mellick AS, Plummer PN, Nolan DJ, et al. Using the transcription factor inhibitor of DNA binding 1 to selectively target endothelial progenitor cells offers novel strategies to inhibit tumor angiogenesis and growth[J]. Cancer Res, 2010, 70: 7273-7282
- [18] Spring H, Schü ler T, Arnold B, et al. Chemokines direct endothelial progenitors into tumor neovessels[J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2005, 102: 18111-18116
- [19] Tang S, Xiang T, Huang, et al. Ovarian cancer stem-like cells differentiate into endothelial cells and participate in tumor angiogenesis through autocrine CCL5 signaling [J]. Cancer Lett, 2016, 376 (1): 137-147
- [20] Michael J, Christin G, Vineel R. Cancer cell CCL5 mediates bone marrow independent angiogenesis in breast cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(51): 85437-85449
- [21] Liu GT, Huang YL, Tzeng HE, et al. CCL5 promotes vascular endothelial growth factor expression and induces angiogenesis by down-regulating miR-199a in human chondrosarcoma cells [J]. Cancer Lett, 2015, 357(2): 476-487
- [22] Liu GT, Chen HT, Tsou HK, et al. CCL5 promotes VEGF-dependent angiogenesis by down-regulating miR-200b through PI3K/Akt signaling pathway in human chondrosarcoma cells [J]. Oncotarget, 2014, 5 (21): 10718-10731
- [23] Wang SW, Liu SC, Sun HL, et al. CCL5/CCR5 axis induces vascular endothelial growth factor-mediated tumor angiogenesis in human osteosarcoma microenvironment [J]. Carcinogenesis, 2015, 6 (1): 104-114
- [24] Jain RK. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers [J]. Journal of Clinical Oncology, 2013, 31 (17): 2205-2218
- [25] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674
- [26] Kershaw MH, Westwood JA, Darcy PK. Geneengineered T cells for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(8): 525-541
- [27] Azenshtein E, Luboshits G, Shina S, et al. The CC chemokine RANTES in breast carcinoma progression: regulmion of expression and potential mechanisms of promalignant activity [J]. Cancer Res, 2002, 62(4): 1093-1102
- [28] Frame MC, Patel H, Serrels B, et al. The FERM domain: organizing the structure and function of FAK[J]. Nat. Rev. Mol. Cell Biol, 2010, 11: 802-814
- [29] Alan Serrels, TomLund, Bryan Serrels, et al. Nuclear FAK Controls Chemokine Transcription, Tregs, and Evasion of Anti-tumor Immunity [J]. Cell, 2015, 163: 160-173
- [30] Cui BJ, Yu YZ. The mechanism of Malignant tumor immune escape [J]. Journal of Practical Oncology, 2016, 31(1): 14-18(下转第 3696 页)

- and prevention of lung cancer [J]. Lung Cancer Manag, 2014, 3(1): 43-52
- [10] Zhou Jin-feng, Liu Xiong-fei, Xu Chang-zheng, et al. Application of Continuous Glucose Monitoring System Combined with Insulin Pump in Burn Patients with Diabetes Mellitus Receiving Growth Hormone Therapy [J]. Journal of Clinical Research, 2012, 29 (12): 2355-2357
- [11] Rousseau AF, Bargues L, Bever HL, et al. Effect of gamma-hydroxybutyrate on keratinocytes proliferation: A preliminary prospective controlled study in severe burn patients[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2014, 4(2): 108-113
- [12] Ji Xiao-li, Dong Ying-wei, Zhang Ning-ning, et al. Research Progress on Medication for Pains after Burn [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(3): 583-585
- [13] Tao Ke, Bai Xiao-zhi, Jia Wen-bin, et al. Effects of Resveratrol on the Treatment of Inflammatory Response Induced by Severe Burn[J]. Inflammation, 2015, 38(3): 1273-1280
- [14] Cooke RF, Bohnert DW, Francisco CL, et al. Effects of bovine somatotropin administration on growth, physiological, and reproductive responses of replacement beef heifers [J]. J Anim Sci, 2013, 91 (6): 2894-2901
- [15] Pfaeffle, Roland. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I [J]. Best practice and research: Clinical endocrinology & metabolism, 2015, 29(3): 339-352
- [16] Tao Song-xue, Li Gui-mei, Wang Qian, et al. Efficacy and Safety of Human Growth Hormone in Idiopathic Short Stature [J]. Indian journal of pediatrics, 2015, 82(7): 625-628
- [17] Wang Jin-liang, Shi Ming-lei, Xi Yong-yi, et al. Recombinant human vascular endothelial growth factor receptor 1 effectively inhibits angiogenesis in vivo [J]. Molecular medicine reports, 2015, 11 (5): 3432-3438
- [18] Xu Y, Wang S, Shen M, et al. hGH promotes megakaryocyte differentiation and exerts a complementary effect with c-Mpl ligands on thrombopoiesis[J]. Blood, 2014, 123(14): 2250-2260
- [19] Jin Wen, Lin Zhi-wu, Zhang Xiao-rong, et al. Effects and mechanism of recombinant human erythropoietin on the growth of human breast cancer MDA-MB-231 cells in nude mice [J]. Pathology Research and Practice, 2015, 211(8): 570-576
- [20] Garin MC, Burns CM, Kaul S, et al. Clinical review: The human experience with ghrelin administration [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(5): 1826-1837
- (上接第 3782 页)
- [31] OndondoB, Jones E, Godkin A, et al. Home sweet home: the tumor microenvironment as a haven for regulatory T cells [J]. Front. Immunol, 2013, 4: 1-9
- [32] Wu D, Zhuang J, Xu R, et al. Expression of chemokine receptor 5 in peripheral blood regulatory T cells on gastric cancer patients and its clinical significance[J]. Chin J Surg Onco, 2014, 6(3): 137-140
- [33] Ding H, Zhao L, Dai S, et al. CCL5 secreted by tumor associated macrophages may be a new target in treatment of gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 77: 142-149
- [34] Tamamis P, Floudas CA. Elucidating a Key Anti-HIV-1 and Cancer-Associated Axis: The Structure of CCL5 (Rantes) in Complex with CCR5[J]. Sci. Rep, 2014, 4: 5447
- [35] Borghese C, Cattaruzza L, Pivetta E, et al. Gefitinib inhibits the cross-talk between mesenchymal stem cells and prostate cancer cells leading to tumor cell proliferation and inhibition of docetaxel activity [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2013, 114(5): 1135-1144
- [36] Kershaw MH, Westwood JA, Darcy PK. Gene engineered T cells for cancer therapy[J]. Nature Reviews Cancer, 2013, 13(8): 525-541
- [37] Wu Y, Wu W. Recent Research on CCR5 and Its Antagonists[J]. China Biotechnology, 2008, 28(11): 89-96
- [38] Velasco-Velazquez M, Pestell RG. The CCL5/CCR5 axis promotes metastasis in basal breast cancer [J]. Oncoimmunology, 2013, 2(4): e23660-1-e23660-3
- [39] Shen Z, Li T, Chen D, et al. The CCL5/CCR5 axis contributes to the perineural invasion of human salivary adenoid cystic carcinoma[J]. Oncology Reports, 2014, 31(2): 800-806
- [40] Ochoa-Callejero L, Perez-Martinez L, Rubio-Mediavilla S, et al. Maraviroc, a CCR5 antagonist, prevents development of hepatocellular carcinoma in a mouse model[J]. PLoS ONE, 2013, 8(1): e53992
- [41] Pozniak AL, Fatkenheuer G, Johnson M, et al. Effect of short-term monotherapy with UK-427,857 on viral load in HIV-infected patients [C]. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy(ICAAC), 2003: 14-17