

# GPR35 对肿瘤表达的研究进展

## Progress in Studying GPR 35 on Tumor Expression

李茹月 刘春丽\*

Ruyue Li Chunli Liu\*

承德医学院附属医院 中国·河北 承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

**摘要:** GPR35 是一种膜蛋白受体,自首次在大鼠小肠中被发现以来,在临床中受到广泛的关注。近年来,不断有研究发现,GPR35 在各类疾病的治疗中发挥有效的作用,其中包括肿瘤的靶点治疗等。论文将对 GPR35 的功能和信号通路,以及其在各类肿瘤中表达的研究进展进行综述。

**Abstract:** GPR 35 is a membrane protein receptor that has received much attention in the clinic since it was first discovered in the rat small intestine. In recent years, continuous studies have found that GPR 35 plays an effective role in the treatment of various diseases, including the target treatment of tumors. This review on the function and signaling pathways of GPR 35 and the progress of its expression in various types of tumors will be reviewed.

**关键词:** GPR35; 肿瘤; 研究进展

**Keywords:** GPR 35; tumor; research progress

**DOI:** 10.12346/pmr.v4i5.7495

## 1 引言

GPR35 (G coupled protein receptor 35, G 蛋白偶联受体 35) 属于 G 蛋白偶联受体家族中的一员,与其家族中的其他受体具有共同点,也就是其立体结构中也有七个跨膜  $\alpha$  螺旋。在现阶段的研究中,GPR35 只见于真核生物中,且其参与多种细胞信号转导过程。在此过程中,GPR35 主要是结合细胞周围环境中的化学物质,使细胞内的一系列信号通路得到激活,最终改变细胞状态<sup>[1]</sup>。也有不少研究表明,GPR35 在心血管系统、肺脏、肝脏、胃肠道中均有表达,但是其与其他内源性的配体并无明显的关系,因此,其一直被当成孤儿受体。而最近几年通过不断地对内源性和合成配体的研究,GPR35 在多种疾病中的作用也逐步被发现。比如其在胃癌组织中表达比癌旁的组织更高;此外 GPR35 与其配体趋化因子 17 相互作用后,可促进癌细胞增殖、转移,对乳腺癌有明显的影 响<sup>[2]</sup>。论文将总结 GPR35 在肿瘤中表达的相关研究,并对其研究进展进行综述,以期 为肿瘤治疗

提供新的靶点。

## 2 GPR35 生物功能

GPR35 作为膜受体,在人体中分布非常广泛,且其与肿瘤的发生有密切的关系,在既往的诸多研究中也明确表示,GPR35 在卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、胃肠道癌症患者的癌组织中,具有非常高的表达水平。也有部分学者表示,GPR35 在持续性激活中,具有非常强的致癌病毒编码,如常见的有卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒、EB 病毒等,因此,在临床研究中,可将 GPR35 作为靶点,用于设计相关治疗肿瘤疾病的药物<sup>[3]</sup>。在近几年的研究中发现,GPR35 在人体中的分布十分广泛,存在于人体各大系统中,其与生长因子受体有多层次交流,二者相互作用下,可对恶性肿瘤的发生、发展产生影响,主要表现在其血管生成或者癌细胞转移上<sup>[4]</sup>。另外,部分 GPR35 受到激动剂的激活后,以子分泌、旁分泌为通道,使部分分子游离于细胞膜表面,反式激活表

【作者简介】李茹月 (1996-),女,中国河南郸城人,硕士,从事耳鼻咽喉头颈外科研究。

【通信作者】刘春丽 (1976-),女,满族,中国河北承德人,博士,主任医师,从事耳鼻咽喉头颈外科研究。

皮生长因子受体。

### 3 GPR35 信号通路

GPR35 在人体中分布广泛,属于膜受体,其在机体中参与多种信号通路,大部分信号通路与癌症相关。有临床研究表示,GPR35 在多种恶性肿瘤中高表达,如卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌等。GPR35 中非常重要的一组信号通路是 EGFR,其对肿瘤的生长、存活、迁移、抗药性均具有很深的影响,GPR35 与 EGFR 之间相互作用的研究非常重要,其中包括调控发育、血管生成、神经再生等都非常重要<sup>[5]</sup>。GPR35 与 EGFR 之间的相互交流是由多种介质引起的,可进一步促进 HNSCC 细胞生长繁殖。肿瘤患者机体中的促血管生成因子、生长调节因子等,这些均可与 GPCR 相匹配,并触发 EGFR 降解机制;GPCR 蛋白酶受体一旦被激活,根据肿瘤类型,对其生长、转移也有不同的作用。

## 4 GPR35 在不同肿瘤中的表达

### 4.1 GPR35 在肺癌中的表达

肺癌属于恶性肿瘤,对人类身体健康、生命安全造成严重的威胁,发病患者的数量一直处于增长模式,是造成人死亡的一种主要原因。以组织学不同进行分类,肺癌可分为小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC),后者又有肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 和肺鳞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC) 两种,在中国,患有肺腺癌的人数更多,且患者分布的年龄段相对较小,该疾病的患者相较于鳞癌患者,其临床疗效、预后都较差,手术治疗后 5 年生存率低于 10%<sup>[6]</sup>。因此,肺腺癌患者需要尽早诊断、早治疗,而临床中,目前还在寻找其判断指标,这也是现阶段治疗肺腺癌的关键。GPR35 属于孤儿受体,其配体目前尚不明确,来自 G 蛋白偶联受体家族,其表达于人体多个系统中。

葛丽艳<sup>[7]</sup>等学者的研究结果显示,GPR35 也存在于正常人体中,主要来源于 CD33<sup>+</sup> 细胞,其他细胞中存在量少,CD33<sup>+</sup> 细胞主要分布在人体胰腺组织、骨髓中。GPR35 在正常人肺组织中含量较少,而在肺腺癌患者肺组织中含量迅速升高,肺鳞癌和大细胞肺癌患者的肺组织中含不会发生较大的变化。肺腺癌患者的肺组织中,GPR35 含量依据性别不同,其分布的含量也不同,通常男性高于女性;而 GPR35 在 Stage I 和 Stage IV 中的表达水平更高,其中 Stage IV 中的含量是其与三期中最高的;部分肺腺癌患者的肺组织中,会发生 EGFR L858R 突变,而其 GPR35 的含量也明显高于没有发生突变的患者。GPR35 在肺腺癌患者肺组织中的含量,与这类患者生存时间呈正相关。与低表达组相比,GPR35 高表达组肺腺癌患者的总存活时间降低 ( $P < 0.05$ );在多种肿瘤疾病的发生中,GPR35 都有参与分子调控网络,这一研究结果中可以看出,GPR35 不仅

高度参与肺腺癌患者病情的发生、发展,也对其预后有较深的影响,同时也能看出,肺腺癌和肺鳞癌患者的肺组织中,GPR35 也有很大的差异,并进一步参与相关的分子调控。

### 4.2 GPR35 在乳腺癌中的表达

女性常见的恶性肿瘤之一乳腺癌,对女性的身体健康和生命安全造成严重的威胁,现阶段,临床中对其预防、治疗并无有效的措施,因此,临床研究表示,发现这类疾病中存在的特异性潜在的治疗靶点,对其治疗方面会是一个新思路,这也有助于控制肿瘤生长、癌变等。GPR35 是近几年新发现的 G 蛋白偶联受体家族成员,其与多种肿瘤疾病的发生、发展有密切关系,临床研究中将其作为潜在治疗靶点。耿梦丽<sup>[8]</sup>等学者通过免疫组织化学方法观察 GPR35 和 TRAP1 在乳腺癌患者乳腺组织中的含量,探讨 GPR35 和 TRAP1 与乳腺癌发生发展的关系,其研究结果显示,GPR35 在乳腺癌患者机体中的分布,包膜中分布量是最多的,表达率为 68.33% (41/60),TRAP1 则主要集中在胞质中,表达率为 81.67% (49/60),上述两种物质的表达,主要与患者年龄、淋巴结数量有关 ( $P < 0.05$ ),与肿瘤大小关系不大 ( $P > 0.05$ ),提示淋巴管是作为主要的通路,以连通癌细胞和区域淋巴结扩散的通道;GPR35 和 TRAP1 与肿瘤的大小并无密切关系,而其与病理分化程度有一定的关系。这可以说明 GPR35 在肿瘤的发生、发展中有重要作用。

### 4.3 GPR35 在胃癌中的表达

胃癌患者的数量也在逐年上升,致死率也非常高。GPR35 自从发现以来,一直被归为孤儿受体,随着临床的不断研究,与内源性、合成配体等有关的研究中表示,GPR35 存在于多种疾病中,并且其潜在的作用越来越明显。徐婷娟<sup>[9]</sup>等学者在其研究中,采用 TCGA 数据库、Oncomine 数据库以及 Kaplan-Meier Plotter 数据库,将其在胃癌中的表达情况进行发掘。其研究结果显示,在 TCGA 数据库中 GPR35 基因突变形式主要表现为缺失。通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析发现,GPR35m R NA 高表达的胃癌患者总生存期 [HR=1.62 (1.36~1.93),  $P=3.6 \times 10^{-8}$ ],首次进展 [HR=1.52 (1.24~1.86),  $P=4.2 \times 10^{-5}$ ] 及进展后生存期 [HR=2.53 (2.02~3.16),  $P < 1 \times 10^{-16}$ ] 均缩短,患者预后差。提示,GPR35 在胃癌中有可能作为临床预后判定指标。

### 4.4 GPR35 在结肠癌变中的表达

GPCR 的相关受体,在细胞膜中含量最多,其能感知光、信息素、激素神经递质等多种刺激,并对相应的刺激产生反应,以调控细胞增殖、凋亡、迁移、应激反应等,在多种疾病中参与其发生、发展<sup>[10]</sup>。在 G 蛋白偶联受体家族中,GPR35 为视紫红质样受体亚群,其存在于人体中各个系统和部位中,包括外周血白细胞、脾脏、小肠、结肠和胃等,在肠炎患者进展为肠癌的过程中,GPCR 下游信号通路起着重要的作用,如 ERK1/2、RHOA 及 AKT 等信号通路等<sup>[11]</sup>。ERK1/2 信号通路可激活肠上皮组织,并对肠上皮黏膜的修

复有显著效果,进而对肠黏膜起到保护作用,避免肠炎等疾病的发生,避免发生癌变。GPR35在肠道系统中的作用主要是监测各类细菌代谢产物浓度变化,以这种方式调控下游信号通路激活,或者抑制程度,最终调节肠上皮通透性,以及下游的免疫系统活性。

## 5 结语

综上所述,GPR35与肿瘤的发生、发展密切相关。笔者认为,随着相关研究的不断深入,以GPR35作为治疗靶点的肿瘤治疗方法,将在临床上得到广泛的应用。

## 参考文献

- [1] Hao J, Gao X, Wang Y P, et al. Expression and clinical significance of CXCL17 and GPR35 in endometrial carcinoma[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2022, 33(5):467-477.
- [2] Agudelo L Z, Ferreira D M S, Cervenka I, et al. Kynurenic Acid and Gpr35 Regulate Adipose Tissue Energy Homeostasis and Inflammation[J]. *Cell Metabolism*, 2018, 27(2):378-392.
- [3] 葛丽艳,王琦,朱宏,等.基于数据挖掘分析GPR35表达对肺腺癌预后的影响[J].*医学信息*,2018,31(23):6.
- [4] Pagano E, Elias J E, Schneditz G, et al. Activation of the GPR35 pathway drives angiogenesis in the tumour microenvironment[J]. *2021,71(3):323363*.
- [5] 耿梦丽,黄金晨,封碧玉,等.免疫组化检测人乳腺癌组织中GPR35和TRAP1的表达[J].*黑龙江医药科学*,2019,42(5):67-69.
- [6] Kaya B. GPR35 in Intestinal Diseases: From Risk Gene to Function[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12:4610.
- [7] 徐婷娟,沈国栋,程民,等.G蛋白偶联受体35在胃癌中的表达及其与预后的相关性[J].*中国临床保健杂志*,2020,23(2):236-240.
- [8] Park S J, Lee S J, Nam S Y, et al. GPR35 mediates Iodoxamide - induced migration inhibitory response but not CXCL17 - induced migration stimulatory response in THP - 1 cells; is GPR35 a receptor for CXCL17[J]. *Br J Pharmacol*, 2018,175(1):154-161.
- [9] 郑燕森,卓林刚,李大力,等.炎性肠病易感基因GPR35在肠炎发生发展中的功能研究[J].*遗传*,2021,43(2):169-181.
- [10] Zheng, XiaoHu, MiaomiaoZang, et al. Kynurenic acid/GPR35 axis restricts NLRP3 inflammasome activation and exacerbates colitis in mice with social stress[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*,2019,79.
- [11] Mackiewicz T, Jacenik D, Talar M, et al. The GPR35 expression pattern is associated with overall survival in male patients with colorectal cancer[J]. *Pharmacological Reports*, 2022, 74(4): 709-717.