

GPR35去孤儿化研究及其在疾病中的作用

张启情¹, 焦宇², 张尊建¹, 许风国^{1*}, 张培^{1*}

(1. 中国药科大学, 药物质量与安全预警教育部重点实验室, 江苏南京 210009;

2. 中国药科大学理学院, 江苏南京 211198)

摘要: G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 是药物研发中最受关注的靶点家族, 尚存在近300种孤儿受体, 具有重大潜在药物研发价值。G蛋白偶联受体35 (G protein-coupled receptor 35, GPR35) 是一种A类、视紫红质样孤儿GPCR, 广泛参与胃肠道疾病、心血管疾病和癌症等多种疾病的发生发展, 并与免疫调节密切相关, 提示其可作为多种疾病治疗潜在靶点。然而, 目前针对GPR35的研究尚不充分, 包括GPR35真正的内源性配体尚未确证, 其在疾病中发挥作用的分子机制仍不完全清楚, 缺乏靶向GPR35的有效干预策略等。本文综述了GPR35去孤儿化研究、GPR35相关信号通路及其与多种疾病的关联, 以期为深入研究GPR35在疾病中的作用、研发靶向GPR35的药物提供参考。

关键词: G蛋白偶联受体35; 孤儿受体; 胃肠道疾病; 心血管疾病; 癌症

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)08-2139-07

Recent advances in deorphanization of GPR35 and its functions in related diseases

ZHANG Qi-qing¹, JIAO Yu², ZHANG Zun-jian¹, XU Feng-guo^{1*}, ZHANG Pei^{1*}

(1. Ministry of Education Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: G protein-coupled receptors (GPCRs) represent the largest family of membrane proteins and are the target of approximately half of all therapeutic drugs. There are ~300 orphan GPCRs, which have great potential in drug development. G protein-coupled receptor 35 (GPR35), a rhodopsin-like orphan GPCR, is widely involved in immune regulation, gastrointestinal disorders, cardiovascular diseases, cancer, as well as other diseases, suggesting its great potential as a therapeutic target in a variety of diseases. However, the current research on GPR35 is insufficient, including the true endogenous ligand has not been confirmed, the molecular mechanism of its role in disease is not fully understood, and there is a lack of effective intervention strategies targeting GPR35. This article summarizes the deorphanization of GPR35, GPR35-related signaling pathways and their association with various diseases, in order to provide a reference for in-depth study of GPR35 in diseases and development of drugs targeting GPR35.

Key words: G protein-coupled receptor 35; orphan receptor; gastrointestinal disorder; cardiovascular disease; cancer

G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs)

收稿日期: 2023-04-15; 修回日期: 2023-05-17.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073812, 82104117, 82173947, 82273896); 江苏省自然科学基金项目 (BK20210427).

*通讯作者 Tel: 86-25-83271021,

E-mail: fengguoxu@cpu.edu.cn; peizhang@cpu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0465

与多种疾病的发生和进展密切相关, 是迄今最大的药物靶标家族。据统计, FDA批准药物中约有34%作用于GPCRs, 但是800多个GPCRs中仅有108个是明确的药物靶点, 还有众多GPCRs的靶点潜力和价值亟待开发^[1]。G蛋白偶联受体35 (G protein-coupled receptor 35, GPR35) 是一种A类、视紫红质样孤儿GPCR, 已有

研究揭示其广泛参与胃肠道、心血管疾病及癌症等多种疾病的发生发展, 并与免疫调节密切相关, 但目前尚无靶向 GPR35 治疗的临床药物。本文针对 GPR35 的表达及相关信号通路、去孤儿化研究、与疾病关联进行综述, 以期为深入研究 GPR35 在疾病中的作用、研发靶向 GPR35 治疗的药物提供理论参考。

1 GPR35 概述

GPR35 位于人类染色体 2q37.3 区, 可表达 GPR35a 和 GPR35b 两种亚型, 其中 GPR35a 由 309 个氨基酸组成, GPR35b 的 N 端包含 31 个氨基酸的延伸, 但两种 GPR35 亚型间没有明显的药理学差异^[2]。大麻素受体 GPR55、烟酸受体 HM74 和溶血磷脂酸受体 LPAR4、LPAR5 和 LPAR6 与 GPR35 具有较高的同源性^[3], 但其配体均不能激动 GPR35, 即 GPR35 仍然是一种孤儿受体。此外, 小鼠和大鼠中各有一种 GPR35 直系同源物, 与人 GPR35a 的同源性为 73%、72%^[2], 中等程度的同源性限制了 GPR35 配体和功能的跨物种研究。

2 GPR35 表达及相关信号通路

2.1 GPR35 表达 目前, 有关 GPR35 表达的研究主要基于 mRNA 水平。GPR35 在十二指肠、小肠、结肠、直肠和胃等胃肠道组织高水平表达, 在全脑、肌肉组织、骨髓和淋巴组织等中等程度表达; 除肠细胞外, GPR35 也在巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞等多种亚型的人免疫细胞中高水平表达 (图 1)。GPR35 在胃肠道及免疫系统的高表达, 提示了其在胃肠道稳态、免

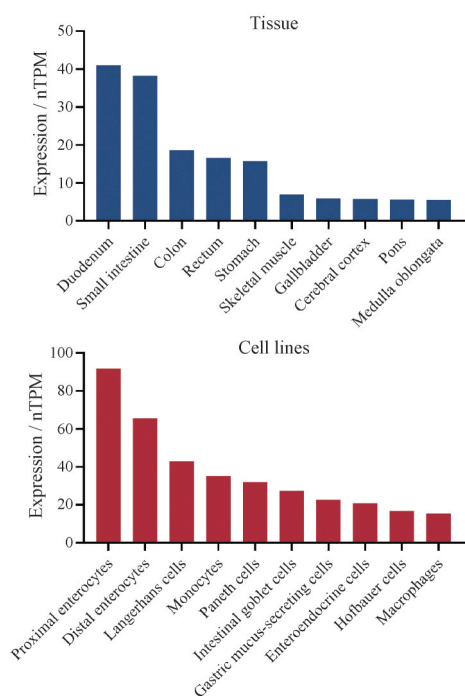


Figure 1 The top 10 G protein-coupled receptor 35 (GPR35) mRNA expression in tissue and cell lines (data source: www.proteinatlas.org)

疫调节中起着重要作用。另外, 有研究表明, GPR35 表达水平在炎症^[4]、缺氧 (如心肌梗死)^[5]等条件下被上调。

2.2 GPR35 相关信号通路 GPR35 参与多种疾病的发生发展 (图 2), 其相关信号通路的研究对 GPR35 功能的阐释、靶向 GPR35 的药物研发十分重要。就经典的 GPCR 信号而言, GPR35 与 $G\alpha_{i/o}$ 和 $G\alpha_{13}$ 偶联并募集 β -arrestin。GPR35/ $G\alpha_{i/o}$ 促进 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)^[6]、细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)^[7] 磷酸化, 进而广泛参与细胞迁移、免疫调节等生理过程, 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 促进脂质代谢、产热和抗炎基因的表达^[8]。GPR35/ $G\alpha_{13}$ 通过影响 Ras 同源类似物 A (Ras homolog family member A, RhoA)/Rho 激酶 (Rho-associated kinase, ROCK)^[9] 信号发挥肌动蛋白调节、细胞骨架重排、血管重塑等作用。GPR35 还可激活 $G\alpha_{i/o}$ 、 $G\alpha_{13}$ 信号并转运到线粒体外膜与 ATP 酶抑制因子 1 (ATPase inhibitory factor 1, ATPIF1) 结合, 从而防止缺血时 ATP 损失^[5]。此外, β -arrestin 在信号传导中发挥支架作用, GPR35/ β -arrestin 与 ERK1/2 磷酸化和受体脱敏等有关^[10]。

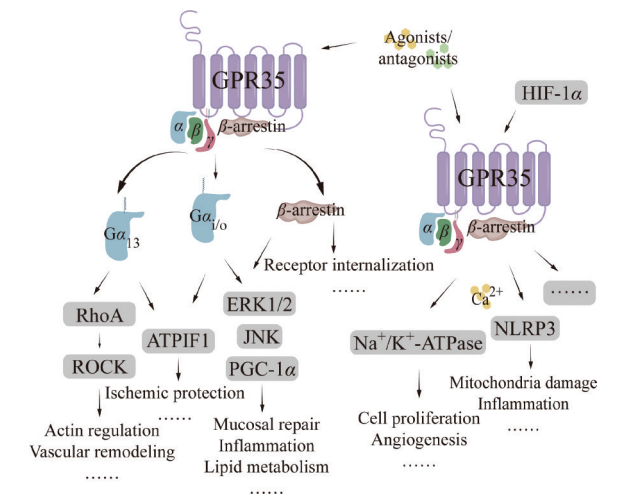


Figure 2 GPR35 signaling pathways. ATPIF1: ATPase inhibitory factor 1; ERK1/2: Extracellular signal regulated kinase 1/2; HIF-1 α : Hypoxia-inducible factor-1 α ; JNK: c-Jun N-terminal kinase; NLRP3: NOD-like receptor protein 3; PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α ; RhoA: Ras homolog family member A; ROCK: Rho-associated kinase

除经典 GPCR 信号外, GPR35 还间接地与多种靶点相互作用, 极大扩展了 GPR35 在不同细胞或组织中的功能。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 激活时, GPR35 表达上调^[5,11]。GPR35 可通过不同的途径影响 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor

protein 3, NLRP3) 炎症小体激活或降解, Sun 等^[12]认为犬尿喹啉酸 (kynurenic acid, KA)/GPR35 引起 Ca^{2+} 动员减弱、线粒体损伤加剧, 进而阻断 NLRP3 炎症小体的组装; 而 Zheng 等^[13]认为 KA/GPR35 诱导自噬溶酶体依赖的 NLRP3 炎症小体降解。除此之外, Pagano 等^[14,15]发现 GPR35 通过 Na^+/K^+ -ATPase 促进细胞增殖、新血管生成和基质金属蛋白酶活性。

目前, 有关 GPR35 信号通路的研究尚处于起步阶段, 表现在不同 GPR35 配体触发交错的信号通路、部分 GPR35 功能具有相关或互补的信号通路、部分 GPR35 功能相关信号通路尚未明确等, 本文后续将结合特定 GPR35 配体及疾病类型进一步介绍 GPR35 相关信号通路。

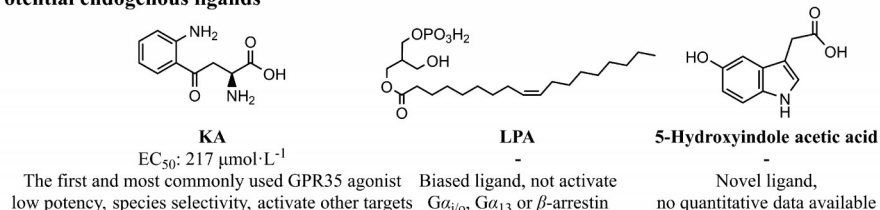
3 GPR35 去孤儿化研究

3.1 GPR35 潜在内源性激动剂 对受体功能和激活机制的深入研究需要识别其内源性配体, GPR35 真正

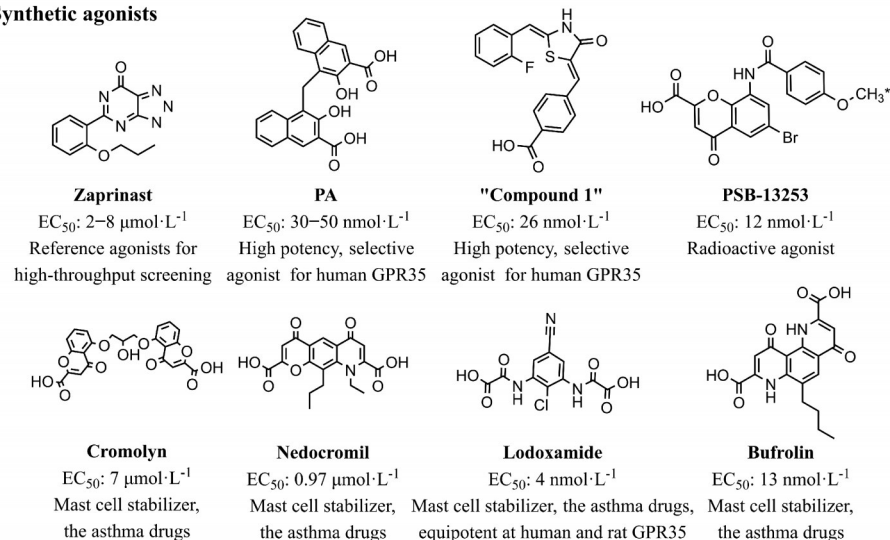
的内源性配体至今尚未确证, 但现有研究发现的几种内源性物质包括 KA、溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acids, LPA) 和趋化因子 17 (chemokine 17, CXCL17)、5-羟基吲哚乙酸 (5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA) 等被学者们建议为 GPR35 的内源性激动剂 (图 3)。

KA 是第一个被报道且最常用的 GPR35 内源性激动剂^[16], KA/GPR35 参与炎症调节^[17]、脂肪细胞能量稳态^[8]和缺氧保护^[5]等多种生理病理过程。但 KA 是否是 GPR35 内源性激动剂仍存在争议, 主要原因包括: ① 体外研究中 KA 浓度需要达到毫摩尔级别才能发挥 GPR35 激动作用, 但人血浆中 KA 水平一般仅为纳摩尔级别, 在炎症或病理状态下 KA 的局部浓度可以达到毫摩尔级别^[16]; ② KA 还激活 NMDAR、 $\alpha 7\text{nAChR}$ 、AhR 等靶点^[2], 即 KA 的体内作用涉及多靶点和复杂的调控网络, 难以特异性研究其与 GPR35 的相关性; ③ KA 具有明显的啮齿动物选择性, KA 对于小鼠、大

Potential endogenous ligands



Synthetic agonists



Synthetic antagonists

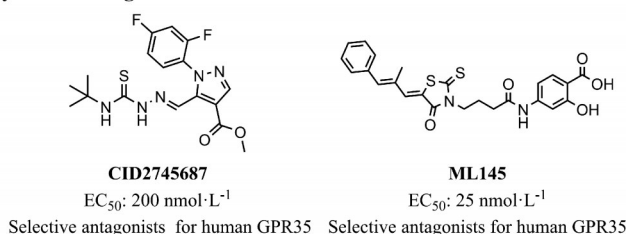


Figure 3 Structure of representative GPR35 ligands. Potencies at the human GPR35 determined by β -arrestin assay. KA: Kynurenic acid; LPA: Lysophosphatidic acids; PA: Pamoic acid

鼠 GPR35 的效价比人 GPR35 的高 40~100 倍^[18]。

LPA^[19]和 CXCL17^[20]也是常用的 GPR35 内源性激动剂。Oka 等^[19]发现 LPA 具有 GPR35 激动活性,且 Kaya 等^[4]认为结肠巨噬细胞中的 LPA/GPR35 信号可以缓解肠道炎症以维持肠道稳态。但 LPA 是 GPR35 的偏置配体,即 LPA 激活 GPR35 下游 $G\alpha_q$ 信号而不激活 $G\alpha_{i_0}$ 、 $G\alpha_{13}$ 或 β -arrestin 信号^[19],在常用的 GPR35 配体筛选实验中无法激动 GPR35。Maravillas-Montero 等^[20]发现 CXCL17 在生理浓度下提高 GPR35 下游 Ca^{2+} 响应、促进 GPR35 介导的细胞迁移,并建议将 GPR35 更名为趋化因子受体 8 (chemokine receptor 8, CXCR8)。但之后的研究并未重现这一发现,Binti 等^[21]发现 CXCL17 不影响 GPR35 下游 Ca^{2+} 、 $G\alpha_{i_0}$ 和 $G\alpha_{13}$ 信号,Park 等^[22]发现抑制或沉默 GPR35 并不影响 CXCL17 的细胞迁移作用。

另外,第二信使 cGMP^[23]、部分酪氨酸代谢物^[24]在体外 GPR35 配体筛选实验中表现出 GPR35 激动活性,但这些配体的筛选未涉及 GPR35 相关信号机制或功能,也未经其他研究证实。最新研究发现,5-HIAA 可以激动 GPR35,且 5-HIAA/GPR35 信号促进中性粒细胞向炎症部位的迁移^[25]。

除配体依赖型激活方式,GPR35 还有着不依赖配体的独特调控方式。Pagano 等^[4]近期的研究发现,GPR35 与 Na^+/K^+ -ATPase 能以非配体依赖的方式相互作用,促进结直肠肿瘤生长。

3.2 GPR35 合成激动剂、抑制剂 虽然真正的 GPR35 内源性配体尚未达成共识,但近年来,作为探索 GPR35 的工具化合物,其合成激动剂、抑制剂的研究取得了一定进展(图 3)。扎普司特(zaprinast)是报道最早、应用最多的 GPR35 合成激动剂。因为 zaprinast 在人类、小鼠和大鼠 GPR35 直系同源物中表现出较高且相似的效力,故常在高通量筛选中作为参考激动剂使用^[26]。此外,针对临床药物的 GPR35 配体筛选实验中,cromolyn、nedocromil、lodoxamide、bufrolin 等肥大细胞稳定剂、抗哮喘药物表现出 GPR35 激动性,其中 lodoxamide 在人和大鼠 GPR35 上具有相似的效力但几乎不激活小鼠 GPR35,常被用于研究 GPR35 配体的种属差异性、GPR35 结合口袋。针对 Prestwick Chemical Library[®]、Sequoia Libraries[®] 等小分子化合物库的 GPR35 配体筛选发现了人 GPR35 选择性、高效激动剂 pamoic acid (PA)^[27]、“compound 1”^[28]等,而 Thimm 等^[29]借助“compound 1”制备了放射性配体 PSB-13253,可用于 GPR35 已知配体的亲和力测定和构效关系研究。

抑制剂对 GPCRs 的结构表征、功能及分子机制研究也十分重要,但迄今为止,仅有 CID2745687、ML145

两种合成抑制剂可用于 GPR35 相关研究^[30](图 3)。CID2745687 可以抑制 PA 诱导的镇痛^[27]、迁移修复^[7],ML145 可以抑制 PA 诱导的缺氧应激反应^[31]等,但 CID2745687 和 ML145 均表现出人 GPR35 选择性,而无法用于啮齿动物层面的研究。

4 GPR35 与疾病关联

4.1 胃肠道疾病 GPR35 是炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的风险基因,与溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)、克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 等有关。GPR35 通过多种信号机制发挥肠道保护作用: Tsukahara 等^[7]发现 PA/GPR35 促进 fibronectin、integrin-5 表达和 ERK1/2 磷酸化,进而促进结肠黏膜修复。Kaya 等^[4]发现 CX3CR1⁺巨噬细胞中的 LPA/GPR35 促进 TNF- α 、醛固酮羟化酶细胞色素 P450 家族成员 11b1 (cytochrome P450 11b1, Cyp11b1) 表达,从而维持肠道稳态。Sun 等^[12]发现 KA/GPR35 抑制 NLRP3 炎症小体的过度激活,减少脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 刺激时的 IL-1 β 的分泌。但是, Zheng 等^[13]发现 KA 诱导 NLRP3 炎症小体的降解,加剧慢性社交挫败应激抑郁小鼠的肠炎,与 Sun 等^[12]研究比较,推测 GPR35 对 NLRP3 的作用需要考虑机体处于炎症或稳态条件。综上,GPR35 通过多种机制参与胃肠道稳态调节(图 4),靶向 GPR35 的激动剂或抑制剂开发均具有重要的意义。

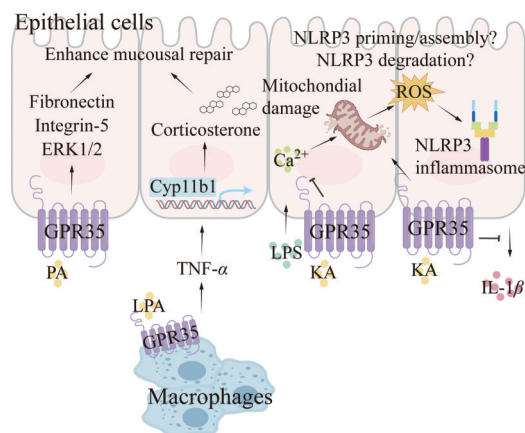


Figure 4 GPR35 in intestinal homeostasis regulation. Cyp11b1: Cytochrome P450 11b1; LPS: Lipopolysaccharides; ROS: Reactive oxygen species

4.2 心血管疾病 GPR35 虽然在心血管系统中的表达水平不高,但其与高血压、心肌梗死和心力衰竭等多种心血管疾病相关。GPR35 参与生理和病理条件下的血压调节,与野生型小鼠相比,GPR35^{-/-}小鼠血压显著升高 (37.5 mmHg)^[32],而敲除 GPR35 可以缓解血管紧张素 II^[33]和醋酸脱氧皮质酮^[34]诱发的高血压。另

外, GPR35 是心力衰竭的早期标志物^[32], 12 名心力衰竭患者的全基因表达分析显示心衰患者心肌组织中 GPR35 显著上调^[32], 新生小鼠心肌细胞在缺氧或 HIF-1 α 激活时 GPR35 显著上调^[11], 深入研究发现 GPR35/G α_{13} 通过 RhoA/ROCK 通路参与肌动蛋白调节、细胞骨架重排, 进而导致心肌重塑^[11]。此外, GPR35 在心肌梗死中表达上调, 而抑制 GPR35 可以下调钙蛋白酶 1/2 (calpain 1/2) 从而减少活性氧和线粒体依赖的细胞凋亡^[35]。另外, McCallum 等^[9]发现 GPR35 通过 RhoA/ROCK 促进人血管平滑肌细胞增殖和血管内皮细胞迁移, 提示了 GPR35 作为血管重塑治疗新靶标的潜力, 并建议开发 GPR35 抑制剂用于冠状动脉搭桥术后血管再狭窄的治疗。

4.3 癌症 GPR35 与结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)、胃癌、乳腺癌等多种癌症相关, 整合 The Cancer Genome Atlas (TCGA) 和 The Genotype-Tissue Expression (GTEx) 数据库数据发现, 与正常组织相比, GPR35 在结直肠癌、胃癌和胰腺癌中表达上调, 而在卵巢癌和乳腺癌中表达不变。更重要的是, 临床数据表明, GPR35 过表达与结直肠癌、非小细胞肺癌、胃癌患者的不良预后相关, 而 GPR35 表达水平与乳腺癌、胃癌中肿瘤分化程度、分期和转移相关 (表 1^[36-40])。

此外, GPR35 与癌症相关的机制研究也取得了一定进展。Pagano 等^[14]发现 GPR35 通过两种机制促进 CRC 的进展, 一方面直接增加肠上皮细胞的增殖; 另一方面是协调巨噬细胞创造肿瘤生长环境的能力。进一步研究发现, 上述过程由 Na⁺/K⁺-ATPase 依赖的 Src 激酶介导, 且靶向此通路的短肽 pNaKtide 可以抑制结直肠肿瘤生长^[14]。此外, Wang 等^[39]发现 GPR35 过表达通过 β -arrestin/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路导致非小细胞肺癌细胞耐药。基于此, GPR35 抑制剂在癌症的治疗中具有巨大潜力。

4.4 疼痛 除胃肠道疾病、心血管疾病和癌症外, GPR35 广泛参与神经病理性疼痛和伤害感受性疼痛^[41]。KA、PA 和 zaprinast 均显著减少内脏疼痛模型中小鼠的扭体次数, KA 和 zaprinast 导致大鼠、小鼠对热刺激的疼痛反应延迟, *Ret* 条件敲除 (导致 GPR35 失

调) 引起小鼠机械性刺激、冷刺激的痛敏现象等。然而, 目前 GPR35 与疼痛相关的研究均是在啮齿动物模型上进行的, GPR35 在人体疼痛治疗中的作用及相关机制亟待确证。

4.5 免疫与代谢调节 GPR35 在多种免疫细胞中高水平表达, 且 GPR35 双向、细胞类型依赖性地调节炎症因子的释放。一方面, KA/GPR35 剂量依赖性地减少 LPS 诱导的人外周血单核细胞中 TNF- α 的释放^[16], 抑制 LPS+ATP 诱导的 THP-1 细胞中 IL-1 β 的分泌^[13], 提示了 GPR35 的抗炎作用; 另一方面, KA/GPR35 减少 iNKT 细胞中 IL-4 的释放^[42], 即 GPR35 表现为促炎作用。GPR35 与免疫因子释放相关的机制研究很大程度上依赖 KA/GPR35 信号: KA 结合并激活 GPR35, 导致细胞中的 cAMP 和 Ca²⁺ 浓度水平降低, AKT、ERK1/2 和 p38 激酶的磷酸化减少以及 β -catenin 表达水平上调, 进而抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和激活蛋白 1 (activator protein 1, AP1) 等炎症转录因子的激活, 最终导致 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-4 等的分泌减少 (图 5)。

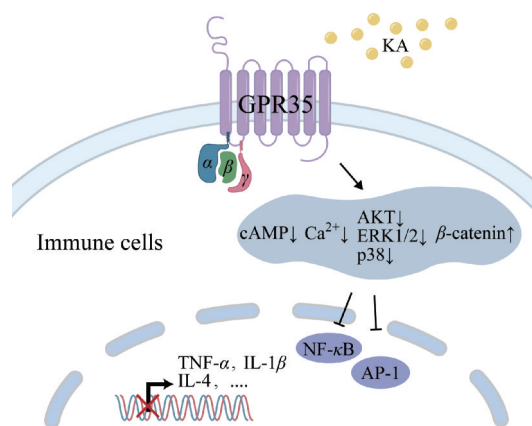


Figure 5 GPR35 in immune regulation. AKT: Protein kinase B; AP-1: Activator protein 1; NF- κ B: Nuclear factor- κ B

除炎症因子释放, GPR35 还广泛参与机体免疫稳态调节。首先, IgE 抗体处理的肥大细胞、LPS 诱导的炎性巨噬细胞中 GPR35 表达水平上调^[4,43], 提示 GPR35 参与先天和适应性免疫的调节。此外, Barth 等^[44]发现 KA/GPR35 驱动白细胞的早期黏附, De Giovanni 等^[25]

Table 1 Cancer stages and prognosis involved with GPR35

Cancer	Involvement	Reference
Colorectal cancer	Postoperative recurrence risk and survival time were not associated with GPR35 expression in the primary tumor, but high GPR35 expression after colon cancer metastasized to the lymph nodes were indicative of a poor prognosis	[36,37]
Gastric cancer	GPR35 expression was significantly correlated with the degree of tumor differentiation, stage, lymph node metastasis and distant metastasis, and the prognosis of patients with high GPR35 expression was poor	[38]
Lung cancer	Overexpression of GPR35 was associated with poor prognosis in lung adenocarcinoma patients, but not in lung squamous cell carcinoma patients	[39]
Breast cancer	The level of GPR35 expression had no prognostic significance in breast cancer, but it was significantly associated with advanced histological grade and higher proliferation rate of breast cancer	[40]

发现 5-HIAA/GPR35 促进中性粒细胞向炎症、细菌清除部位的迁移。

另外, GPR35 还与葡萄糖代谢、脂质代谢等过程相关, 在不同的组织或细胞中通过不同的机制参与机体能量稳态调节。Jung 等^[45]发现 GPR35 可以激活腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、沉默调节蛋白 6 (sirtuin 6, SIRT6) 信号, 从而缓解骨骼肌和脂肪组织中的炎症和胰岛素抵抗; Agudelo 等^[8]发现 GPR35 通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferation-activated receptor α , PPAR α) 和 PGC-1 α 促进脂肪组织中脂质代谢、产热和抗炎基因的表达; Nam 等^[46]发现 GPR35 抑制肝 X 受体 (liver X receptor, LXR)、固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol-regulatory element binding proteins, SREBP-1c) 进而抑制肝细胞中的脂质积累。另外, GPCRs 与能量代谢相关研究将 GPR35 归属为代谢物感应 GPCRs^[47]、代谢性疾病治疗 GPCRs^[48], 可联系代谢、免疫和胃肠道系统, 是哮喘、肥胖、糖尿病、脂肪肝变性等疾病治疗的潜力靶点。

5 总结与展望

近年来, GPR35 去孤儿化及其在胃肠道疾病、心血管疾病、癌症等多种疾病中功能、分子机制的研究都取得了重大进展, 其作为疾病治疗新靶点的潜力巨大。已有研究提示, GPR35 激动剂可用于心肌梗死等导致的缺氧保护、促进脂质代谢、镇痛等, 而 GPR35 抑制剂有助于治疗结直肠肿瘤、冠状动脉搭桥后血管再堵塞等, 相关机制涉及 ERK1/2、RhoA/ROCK、HIF- α 、NLRP3 等多种通路节点。值得注意的是, GPR35 在胃肠道稳态维持、炎症调节等过程中具有双向调节作用, 需进一步研究以明确 GPR35 在特定条件下的功能及相关信号机制。尽管 GPR35 仍然是一种孤儿 GPCR, 但各种内源性、合成配体的发现, 在一定程度上可以满足深入探索 GPR35 功能的需要。然而迄今尚无明确靶向 GPR35 的治疗药物, 未来 GPR35 的研究可着眼于明确 GPR35 在疾病中的功能、阐明其发挥功能的分子机制并开展相关临床研究等, 以真正转化 GPR35 在多种疾病治疗中的潜在价值。

作者贡献: 张启情负责文献、资料的收集整理及全文的撰写; 焦宇和张尊建参与论文修改和讨论; 许风国和张培为通讯作者, 负责内容设计和稿件修改等工作。

利益冲突: 所有作者均声明无任何利益冲突。

References

- [1] Hauser AS, Attwood MM, Rask-Andersen M, et al. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 829-842.
- [2] Quon T, Lin LC, Ganguly A, et al. Therapeutic opportunities and challenges in targeting the orphan G protein-coupled receptor GPR35 [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3: 801-812.
- [3] Fredriksson R, Lagerstrom MC, Lundin LG, et al. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints [J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 63: 1256-1272.
- [4] Kaya B, Donas C, Wuggenig P, et al. Lysophosphatidic acid-mediated GPR35 signaling in CX3CR1⁺ macrophages regulates intestinal homeostasis [J]. *Cell Rep*, 2020, 32: 107979.
- [5] Wyant GA, Yu W, Doulamis IP, et al. Mitochondrial remodeling and ischemic protection by G protein-coupled receptor 35 agonists [J]. *Science*, 2022, 377: 621-629.
- [6] Mackenzie AE, Lappin JE, Taylor DL, et al. GPR35 as a novel therapeutic target [J]. *Front Endocrinol*, 2011, 2: 68.
- [7] Tsukahara T, Hamouda N, Utsumi D, et al. G protein-coupled receptor 35 contributes to mucosal repair in mice *via* migration of colonic epithelial cells [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 123: 27-39.
- [8] Agudelo LZ, Ferreira DMS, Cervenka I, et al. Kynurenic acid and GPR35 regulate adipose tissue energy homeostasis and inflammation [J]. *Cell Metab*, 2018, 27: 378-392.e5.
- [9] McCallum JE, Mackenzie AE, Divority N, et al. G-protein-coupled receptor 35 mediates human saphenous vein vascular smooth muscle cell migration and endothelial cell proliferation [J]. *J Vasc Res*, 2015, 52: 383-395.
- [10] Kwon Y, Mehta S, Clark M, et al. Non-canonical beta-adrenergic activation of ERK at endosomes [J]. *Nature*, 2022, 611: 173-179.
- [11] Ronkainen VP, Tuomainen T, Huusko J, et al. Hypoxia-inducible factor 1-induced G protein-coupled receptor 35 expression is an early marker of progressive cardiac remodelling [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101: 69-77.
- [12] Sun T, Xie R, He H, et al. Kynurenic acid ameliorates NLRP3 inflammasome activation by blocking calcium mobilization *via* GPR35 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1019365.
- [13] Zheng X, Hu M, Zang X, et al. Kynurenic acid/GPR35 axis restricts NLRP3 inflammasome activation and exacerbates colitis in mice with social stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 244-255.
- [14] Pagano E, Elias JE, Schneditz G, et al. Activation of the GPR35 pathway drives angiogenesis in the tumour microenvironment [J]. *Gut*, 2022, 71: 509-520.
- [15] Schneditz G, Elias JE, Pagano E, et al. GPR35 promotes glycolysis, proliferation, and oncogenic signaling by engaging with the sodium potassium pump [J]. *Sci Signal*, 2019, 12: eaau9048.
- [16] Wang J, Simonavicius N, Wu X, et al. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 22021-22028.
- [17] Wirthgen E, Hoefflich A, Rebl A, et al. Kynurenic acid: the janus-faced role of an immunomodulatory tryptophan metabolite and its link to pathological conditions [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1957.

- [18] Divorty N, Mackenzie AE, Nicklin SA, et al. G protein-coupled receptor 35: an emerging target in inflammatory and cardiovascular disease [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 41.
- [19] Oka S, Ota R, Shima M, et al. GPR35 is a novel lysophosphatidic acid receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 395: 232-237.
- [20] Maravillas-Montero JL, Burkhardt AM, Hevezi PA, et al. Cutting edge: GPR35/CXCR8 is the receptor of the mucosal chemokine CXCL17 [J]. *J Immunol*, 2015, 194: 29-33.
- [21] Binti Mohd Amir NAS, Mackenzie AE, Jenkins L, et al. Evidence for the existence of a CXCL17 receptor distinct from GPR35 [J]. *J Immunol*, 2018, 201: 714-724.
- [22] Park SJ, Lee SJ, Nam SY, et al. GPR35 mediates Iodexamide-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: 154-161.
- [23] Southern C, Cook JM, Neetoo-Isseljee Z, et al. Screening beta-arrestin recruitment for the identification of natural ligands for orphan G-protein-coupled receptors [J]. *J Biomol Screen*, 2013, 18: 599-609.
- [24] Deng H, Hu H, Fang Y. Multiple tyrosine metabolites are GPR35 agonists [J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 373.
- [25] De Giovanni M, Tam H, Valet C, et al. GPR35 promotes neutrophil recruitment in response to serotonin metabolite 5-HIAA [J]. *Cell*, 2022, 185: 815-830.e19.
- [26] Jenkins L, Brea J, Smith NJ, et al. Identification of novel species-selective agonists of the G-protein-coupled receptor GPR35 that promote recruitment of beta-arrestin-2 and activate $G\alpha_{13}$ [J]. *Biochem J*, 2010, 432: 451-459.
- [27] Zhao P, Sharir H, Kapur A, et al. Targeting of the orphan receptor GPR35 by pamoic acid: a potent activator of extracellular signal-regulated kinase and beta-arrestin 2 with antinociceptive activity [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 78: 560-568.
- [28] Neetoo-Isseljee Z, Mackenzie AE, Southern C, et al. High-throughput identification and characterization of novel, species-selective GPR35 agonists [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344: 568-578.
- [29] Thimm D, Funke M, Meyer A, et al. 6-Bromo-8-(4-[(3H) methoxybenzamido]-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid: a powerful tool for studying orphan G protein-coupled receptor GPR35 [J]. *J Med Chem*, 2013, 56: 7084-7099.
- [30] Jenkins L, Harries N, Lappin JE, et al. Antagonists of GPR35 display high species ortholog selectivity and varying modes of action [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343: 683-695.
- [31] Hu HH, Deng H, Ling S, et al. Chemical genomic analysis of GPR35 signaling [J]. *Integr Biol*, 2017, 9: 451-463.
- [32] Min KD, Asakura M, Liao Y, et al. Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393: 55-60.
- [33] Divorty N, Milligan G, Graham D, et al. The orphan receptor GPR35 contributes to angiotensin II-induced hypertension and cardiac dysfunction in mice [J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31: 1049-1058.
- [34] Li H, Nguyen H, Meda Venkata SP, et al. Novel role of GPR35 (G-protein-coupled receptor 35) in the regulation of endothelial cell function and blood pressure [J]. *Hypertension*, 2021, 78: 816-830.
- [35] Chen K, He L, Li Y, et al. Inhibition of GPR35 preserves mitochondrial function after myocardial infarction by targeting calpain 1/2 [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75: 556-563.
- [36] Yao H, Lv Y, Bai X, et al. Prognostic value of CXCL17 and CXCR8 expression in patients with colon cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20: 2711-2720.
- [37] Ali H, Abdelmageed M, Olsson L, et al. Utility of G protein-coupled receptor 35 expression for predicting outcome in colon cancer [J]. *Tumour Biol*, 2019, 41: 1010428319858885.
- [38] Xu T, Shen G, Cheng M, et al. Expression and prognostic value of GPR35 in gastric cancer [J]. *Chin J Clin Healthc (中国临床保健杂志)*, 2020, 23: 236-240.
- [39] Wang W, Han T, Tong W, et al. Overexpression of GPR35 confers drug resistance in NSCLC cells by beta-arrestin/AKT signaling [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 6249-6257.
- [40] Guo YJ, Zhou YJ, Yang XL, et al. The role and clinical significance of the CXCL17-CXCR8 (GPR35) axis in breast cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493: 1159-1167.
- [41] Mackenzie AE, Milligan G. The emerging pharmacology and function of GPR35 in the nervous system [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 113: 661-671.
- [42] Fallarini S, Magliulo L, Paoletti T, et al. Expression of functional GPR35 in human iNKT cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398: 420-425.
- [43] Yang Y, Lu JY, Wu X, et al. G-protein-coupled receptor 35 is a target of the asthma drugs cromolyn disodium and nedocromil sodium [J]. *Pharmacology*, 2010, 86: 1-5.
- [44] Barth MC, Ahluwalia N, Anderson TJ, et al. Kynurenic acid triggers firm arrest of leukocytes to vascular endothelium under flow conditions [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 19189-19195.
- [45] Jung TW, Park J, Sun JL, et al. Administration of kynurenic acid reduces hyperlipidemia-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and adipocytes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518: 110928.
- [46] Nam SY, Park SJ, Im DS. Protective effect of Iodexamide on hepatic steatosis through GPR35 [J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 190-200.
- [47] Tan JK, Mckenzie C, Marino E, et al. Metabolite-sensing G protein-coupled receptors-facilitators of diet-related immune regulation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 371-402.
- [48] Dadvar S, Ferreira DMS, Cervenka I, et al. The weight of nutrients: kynurenine metabolites in obesity and exercise [J]. *J Intern Med*, 2018, 284: 519-533.