Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Review Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2026; Vol. 50; No. 1

Chemokine Receptors as Novel Therapeutic Targets: A Review of Structure, Function, and Clinical Applications

Mohammad Abbas Sheikholeslami*, Malek Zarei

Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: May 21, 2026; Accepted: August 09, 2026

Abstract

Background and Aim: Chemokines and their receptors are key regulators of cell migration, leukocyte trafficking, and immune response organization, playing critical roles in a wide range of physiological and pathological processes. Chemokine receptors primarily belong to the family of G protein-coupled receptors (GPCRs) and include the CCR, CXCR, CX3CR, and XCR subfamilies. In addition to conventional chemokine receptors, atypical chemokine receptors (ACKRs) regulate chemokine gradients, distribution, and availability, thereby modulating immune and inflammatory responses. Increasing evidence indicates that chemokine signaling pathways are involved not only in leukocyte migration but also in chronic inflammation, autoimmune diseases, HIV infection, angiogenesis, tumor progression, and metastasis.

Methods: In this review article, relevant studies published up to the end of 2025, with an emphasis on articles from the last 10 years, were reviewed using keyword searches including “chemokine receptors,” “CXC receptors,” “CCR,” “ACKR,” “chemokine signaling,” and “chemokine-targeted therapy” in the PubMed and Google Scholar databases. Articles directly relevant to the objectives of this review were included.

Conclusion: Recent advances in biased signaling, atypical chemokine receptors, allosteric ligands, and photo pharmacology have opened new perspectives for the development of more selective and precise therapeutic interventions. Overall, a deeper understanding of chemokine receptor biology and signaling may facilitate the development of next-generation targeted therapies for inflammatory disorders, malignancies, and immune-mediated diseases.

Keywords: Chemokine receptors; Chemokines; G protein- coupled receptors; Atypical chemokine receptors; Cell migration; Inflammation; Cancer

Please cite this article as: Sheikholeslami MA, Zarei M. Chemokine Receptors as Novel Therapeutic Targets: A Review of Structure, Function, and Clinical Applications. Pejouhesh dar Pezeshki. 2026;50(1):67-84.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

*Corresponding Author: Mohammad Abbas Sheikholeslami; Email: masheikh@sbmu.ac.ir
Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

پژوهش در پزشکی
مقاله مروری
فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۵۰، شماره ۱، سال ۱۴۰۵ شمسی، صفحات ۶۷ تا ۸۴

گیرنده‌های کموکاین به‌عنوان اهداف درمانی نوظهور: مروری بر ساختار، عملکرد و کاربردهای بالینی

محمد عباس شیخ الاسلامی*، مالک زارعی

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۳۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۱۸

چکیده

سابقه و هدف: کموکاین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها از تنظیم‌کننده‌های کلیدی مهاجرت سلولی، هدایت لکوسیتی و سازمان‌دهی پاسخ‌های ایمنی محسوب می‌شوند و در طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک نقش دارند. گیرنده‌های کموکاین عمدتاً به خانواده گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G (GPCRs) تعلق داشته و شامل زیرخانواده‌های CCR، CXCR، CX3CR و XCR هستند. علاوه بر گیرنده‌های تیپیک، گیرنده‌های کموکاین آتیپیک (ACKRs) نیز از طریق تنظیم گرادیان، توزیع و دسترسی کموکاین‌ها در کنترل پاسخ‌های ایمنی و التهابی مشارکت دارند. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که محورهای کموکاینی علاوه بر مهاجرت لکوسیتی، در التهاب مزمن، بیماری‌های خودایمنی، عفونت HIV، رگ‌زایی، پیشرفت تومور و متاستاز نقش دارند.

روش کار: در این مقاله مروری، مطالعات مرتبط و انتشار یافته تا انتهای سال ۲۰۲۵ (با تاکید بر مقالات ۱۰ سال اخیر) با استفاده از جست و جوی واژگان کلیدی از جمله "chemokine receptors"، "CXC receptors"، "CCR"، "ACKR"، "chemokine signaling"و "chemokine-targeted therapy"در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Google Scholar مورد بررسی قرار گرفت. مقالات نامرتبط و بدون دسترسی کامل حذف گردید و تعداد ۵۸ مقاله کاملا مرتبط با اهداف این مقاله مورد بررسی قرار گرفتند.

نتیجه‌گیری: در سال‌های اخیر، مفاهیمی مانند سیگنالینگ سوگیرانه، گیرنده‌های آتیپیک، لیگاندهای آلوستریک و فتوفارماکولوژی، افق‌های جدیدی را در توسعه درمان‌های دقیق‌تر و انتخابی‌تر ایجاد کرده‌اند. در مجموع، درک بهتر زیست‌شناسی و سیگنالینگ گیرنده‌های کموکاین می‌تواند به توسعه نسل جدیدی از درمان‌های هدفمند در بیماری‌های التهابی، بدخیمی‌ها و اختلالات ایمنی منجر شود.

واژگان کلیدی: گیرنده‌های کموکاین؛ کموکاین‌ها؛ گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G؛ گیرنده‌های کموکاین آتیپیک؛ مهاجرت سلولی؛ التهاب؛ سرطان

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Sheikholeslami MA, Zarei M. Chemokine Receptors as Novel Therapeutic Targets: A Review of Structure, Function, and Clinical Applications. Pejouhesh dar Pezeshki. 2026;50(1):67-84.

*نویسنده مسئول مکاتبات: محمد عباس شیخ الاسلامی؛ آدرس پست الکترونیکی: masheikh@sbmu.ac.ir
گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

مقدمه

کموکاین‌ها خانواده‌ای از سیتوکین‌های جاذب شیمیایی (پروتئین‌های کوچکی که توسط سلول‌هایی ترشح می‌شوند که بر سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند) هستند که نقش حیاتی در مهاجرت سلولی از طریق وریدها خصوصا وریدهای کوچک از خون به بافت و برعکس دارند. علاوه بر این کموکاین ها نقش اساسی در القای حرکت سلولی در پاسخ به یک گرادیان شیمیایی (کموکاین) از طریق فرآیندی به نام کموتاکسی دارند (۱).

کموکاین‌ها بیشتر به خاطر توانایی‌شان در تحریک مهاجرت سلول‌ها، به‌ویژه گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها)، شناخته می شوند. بنابراین، کموکاین‌ها نقش محوری در توسعه و هموستاز سیستم ایمنی دارند و در تمام پاسخ‌های ایمنی و التهابی محافظتی یا تخریبی دخیل هستند. به‌طور کلاسیک، کموکاین‌ها به‌عنوان القاکننده‌های مهاجرت کموتاکسیک هدایت‌شده در نظر گرفته می‌شوند. امروزه مشخص شده است که کموکاین‌ها می‌توانند انواع دیگری از رفتارهای مهاجرتی هدایت‌شده و هدایت‌نشده، مانند هاپتوتاکسی(haptotaxis)، کموکینزیس (chemokinesis) و هاپتوکینزیس (haptokinesis) را تحریک کنند. گیرنده‌های کموکاین علاوه بر لکوسیت ها بر روی بسیاری از انواع سلول های غیر لکوسیتی نیز بیان می شوند و بر فعالیت آنها تاثیر می گذارند (۱).

مشخص شده است که بسیاری از کموکاین‌های هموستاتیک نقش مهمی در سازماندهی سیستم ایمنی ایفا می‌کنند و در واقع «تنظیم‌کننده‌های اصلی» حرکت و محلی‌سازی زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک در بدن هستند (۲).

به طور کلی کموکاین ها ۴ سیستئین دارند و بر اساس پیکربندی دو سیستئین نزدیک به انتهای N، کموکاین‌ها به چهار زیرخانواده تقسیم می شوند: کموکاین‌های CC (بتا)، CXC (آلفا)، C (گاما) و CX3C (دلتا) (۳).

در کموکاین‌های CC، این سیستئین‌ها مستقیماً در کنار هم قرار می‌گیرند، در حالی که کموکاین‌های CXC یک اسید آمینه متغیر واحد بین خود دارند. تنها کموکاین CX3C دارای سه اسید آمینه بین این دو سیستئین است، در حالی که کموکاین‌های XC، که دو شکل از آنها در انسان و یک شکل در موش وجود دارد، فاقد سیستئین‌های اول و سوم موتیف هستند (۱).

زیرخانواده CC، کموتاکسی مونوسیت‌ها و سلول‌های Th1 را هدایت می‌کند که در بیماری‌های التهابی مزمن مانند آرتریت روماتوئید نقش اساسی دارد. کموکاین‌های CXC واسطه مهاجرت نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها هستند که برای التهاب حاد و متاستاز تومور حیاتی است. زیرخانواده CX3C شامل یک عضو واحد (CX3CL1) است که به CX3CR1 تنها گیرنده کموکاین‌های CX3C متصل می‌شود تا مهاجرت میکروگلیا و مونوسیت‌ها را در سیستم عصبی مرکزی (CNS) و پلاک‌های آترواسکلروتیک تنظیم کند. زیرخانواده C، که با XCL1 و XCL2 نشان داده می‌شود، به طور خاص XCR1 را فعال می‌کند و نظارت ایمنی با واسطه سلول‌های NK را ارتقا می‌دهد (۴). بر اساس عملکرد اولیه‌شان، کموکاین‌ها به کموکاین‌های التهابی، کموکاین‌های هموستاتیک و کموکاین‌های با عملکرد دوگانه (که در هر دو فرآیند فوق‌الذکر دخیل هستند) نیز طبقه‌بندی شده‌اند (۵).

در مجموع ۴۸ کموکاین در انسان ثبت شده است که با ۲۳ گیرنده کموکاین تعامل دارند. بنابراین، اکثر گیرنده‌ها به چندین کموکاین پاسخ می‌دهند و بیشتر کموکاین‌ها به چندین گیرنده متصل می‌شوند و در نگاه اول یک سیستم به ظاهر زائد را ایجاد می‌کنند. همین پیچیدگی عملکردی، توسعه درمان‌های هدفمند علیه گیرنده‌های کموکاین را با چالش‌های قابل توجهی مواجه کرده است. با این حال، بینش‌های اخیر در مورد سیگنالینگ کموکاین، یک سیستم بسیار دقیق و تنظیم‌شده با کنترل مکانی و زمانی در بیان کموکاین را نشان می‌دهد (۶).

به دلیل پیچیدگی سیستم کموکاین و عملکرد حیاتی آن در بدن انسان، گیرنده‌های کموکاین در بسیاری از اختلالات ایمنی و التهابی، از جمله آرتروز، دیابت و بیماری التهابی روده، نقش دارند (۷) .

دخالت بسیار قوی در تمام مراحل توسعه و گسترش سرطان، مانند رگ‌زایی و متاستاز، این گیرنده‌ها را به کانون توجه تحقیقات دانشگاهی و صنعتی و تلاش‌های کشف دارو تبدیل می‌کند (۸). گیرنده های کموکاین‌ها، گیرنده های وابسته به G پروتئین هستند. فعال شدن گیرنده کموکاین منجر به تبادل GDP متصل به GTP در زیر واحد α پروتئین G می‌شود که از

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

گیرنده جدا می‌شود و بنابراین پایین‌دست چندین مولکول مؤثر را فعال می‌کند و در نتیجه آبشاری از رویدادهای سیگنالینگ در سیتوپلاسم ایجاد می‌شود (۵). گیرنده‌های کموکاین بخش جدایی‌ناپذیر سیستم ایمنی و اهداف اصلی در کشف دارو هستند که در سال‌های اخیر تحت بررسی‌های ساختاری گسترده‌ای قرار گرفته‌اند. با وجود پیشرفت‌های گسترده در شناسایی ساختار و عملکرد گیرنده‌های کموکاین، پیچیدگی شبکه سیگنالینگ، وجود سیگنالینگ سوگیرانه (biased signaling)، عملکرد گیرنده‌های آتیپیک و چالش‌های مرتبط با توسعه داروهای هدفمند، همچنان نیازمند جمع‌بندی و تحلیل یکپارچه هستند (۹، ۱۰).

در این مقاله مروری، ساختار و طبقه‌بندی گیرنده‌های کموکاین، مسیرهای سیگنالینگ وابسته به آن‌ها، عملکردهای بیولوژیک، نقش پاتوفیزیولوژیک در بیماری‌ها و ظرفیت درمانی هدف‌گیری این گیرنده‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

روش کار

در این مطالعه مروری، مقالات مرتبط با گیرنده‌های کموکاین در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Google Scholar مورد جستجو قرار گرفتند. جستجو با استفاده از کلیدواژه‌هایی شامل "chemokine receptors"، "CXC receptors"، "CCR"، "ACKR"، "chemokine signaling" و "chemokine-targeted therapy" انجام شد. تمرکز اصلی بر مقالات منتشرشده طی سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۲۶ بود. همچنین در برخی موارد، به‌منظور توصیف بهتر مفاهیم پایه و سیر تاریخی موضوع، از منابع قدیمی‌تر نیز استفاده شد. مقالات مروری، مطالعات پایه و پژوهش‌های مرتبط با ساختار، عملکرد، مسیرهای سیگنالینگ و کاربردهای درمانی گیرنده‌های کموکاین مورد بررسی قرار گرفتند. مقالات نامرتبط و بدون دسترسی کامل حذف گردید و تعداد ۵۸ مقاله کاملا مرتبط با اهداف این مقاله مورد بررسی قرار گرفتند.

گیرنده های کموکائین

گیرنده های کموکاین یک زیر گروه از گیرنده های جفت شده با پروتئین G (GPCRs) هستند. GPCR ها خانواده بزرگی از گیرنده‌های غشایی انسان هستند که نقش‌های مهمی در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی مانند بینایی، چشایی، بویایی و پاسخ‌های ایمنی ایفا می‌کنند. GPCR ها سیگنال‌های خارج سلولی را به سمت لومن داخل سلولی منتقل می‌کنند و از این طریق در ارتباط سلولی در بدن انسان نقش دارند. به دلیل عملکرد حیاتی و ارتباط آنها با بسیاری از بیماری‌های انسانی، GPCR ها اهداف اصلی برای کشف دارو هستند (۱۱). گیرنده‌های کموکاین را می‌توان بر اساس دو سیستئین اول N- ترمینال در لیگاند کموکاین مربوطه (CCL، CXCL، XCL ،CXC3L) به گیرنده‌های CCR، CXCR، CX3CR و XCR طبقه‌بندی کرد. علاوه بر این، گیرنده‌های کموکاین غیرمعمول یا atypical chemokine receptors (ACKR) متعلق به گروه گیرنده‌های کموکاین هستند که به پروتئین‌های G متصل نمی‌شوند و تصور می‌شود که به عنوان گیرنده‌های جمع‌کننده عمل می‌کنند (۱۱). در حالت غیرفعال، گیرنده‌های کموکاین به یک پروتئین هتروتریمری متصل به GTP (پروتئین G) متشکل از زیرواحدهای α، β و γ متصل می‌شوند. پس از اتصال لیگاند کموکاین، سیگنال فعال‌سازی، تبادل GDP با GTP را در زیرواحد Gα افزایش می‌دهد و منجر به تفکیک زیرواحد Gα متصل به GTP از دیمرهای Gβγ می‌شود. پس از فعال شدن گیرنده، زیرواحدهای Gα و Gβγ از یکدیگر جدا شده و مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دستی را فعال می‌کنند. پروتئین‌های Gα بر اساس عملکرد و ساختار به چهار خانواده اصلی شامل Gαs، Gαi، Gαq/11 و G12/13 تقسیم می‌شوند که هر یک مسیرهای پیام‌رسانی داخل‌سلولی متفاوتی را تنظیم می‌کنند.. گیرنده کموکاین فعال شده قادر است فعال‌سازی یک یا چند پروتئین Gα و Gβγ را به طور همزمان القا کند. به طور کلی، سیگنالینگ افتراقی پروتئین G شامل بسیج کلسیم درون سلولی، تحریک یا مهار تولید cAMP و فعال‌سازی پیام‌رسان‌های ثانویه مانند Ras، Rho و Rac است. این پیام‌رسان‌های ثانویه به نوبه خود آبشارهای کیناز متعددی را تحریک می‌کنند که عملکردهای سلولی را تنظیم می‌نمایند و به کموتاکسی، رونویسی ژن، بقای سلولی و تکثیر کمک می‌کنند. به طور کلی دو خانواده از مولکول‌های سطحی هفت‌حلقه‌ای وجود دارند که به کموکاین‌ها متصل می‌شوند: گیرنده‌های کموکاین معمولی (cCKR) و گیرنده‌های کموکاین غیرمعمول (ACKR).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

گیرنده‌های کموکاین معمولی (تیپیک)

cCKR های متصل به کموکاین معمولاً سیگنال‌ها را از طریق پروتئین‌های Gαi G حساس به سم سیاه سرفه و β-arrestins منتقل می‌کنند و در نهایت منجر به مهاجرت سلولی، چسبندگی و/یا انواع پاسخ‌های بیولوژیکی دیگر می‌شوند. تصور می‌شود که کموکاین‌ها در ابتدا از طریق حلقه‌های خارج سلولی و انتهای N گیرنده به cCKR هم‌ریشه خود متصل می‌شوند: بار منفی روی این دامنه‌های cCKR می‌تواند با گلیکوزیلاسیون، پلی‌سیالیلاسیون یا ترکیب باقیمانده‌های تیروزین سولفاته افزایش یابد. تیروزین‌های سولفاته در انتهای N به اتصال HIV gp120 به CCR5 کمک می‌کنند و اتصال کموکاین به CCR2، CCR3، CCR5، CCR8، CXCR3، CXCR4 و CX3CR1 را افزایش می‌دهند. پلی‌سیالیله شدن CCR7 برای فعال شدن آن توسط CCL21 ضروری است و به نظر می‌رسد CCL21 را از یک ساختار خودبازدارنده آزاد می‌کند.

هنگامی که یک کموکاین به یک cCKR متصل می‌شود، انتهای N آن وارد دسته هفت‌تایی cCKR می‌شود تا یک تغییر ساختاری ایجاد کند و منجر به تولید سیگنال‌های درون سلولی می‌شود. این مدل کلاسیک دو جایگاهی از تعامل کموکاین/گیرنده احتمالاً بیش از حد ساده‌انگارانه است، زیرا مطالعات اخیر نشان می‌دهد که دو جایگاه اتصال لیگاند که ظاهراً مستقل هستند می‌توانند از نظر فیزیکی و آلوستریک به هم مرتبط باشند و احتمالاً تعاملات اضافی بین کموکاین و گیرنده در تضمین فعال‌سازی کامل گیرنده دخیل هستند. مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دست گیرنده‌های کموکاین پیچیده هستند و شرح مفصلی از محدوده این بررسی خارج است، اما از جمله موارد دیگر، پروتئین‌های G هتروتریمریک، β-arrestins و مسیرهای JAK-STAT را شامل می‌شوند.

در حال حاضر 19 cCKR وجود دارد که بر اساس نوع غالب کموکاین که به آن متصل می‌شوند (یعنی CC، CXC، CX3C یا XC) نامگذاری شده‌اند و به دنبال آن حرف R (نشان دهنده "گیرنده") و سپس عددی که نشان دهنده ترتیب کشف آنها است وجود دارد. ۱۰ نوع CCR، ۶ نوع CXCR و یک CX3CR و یک XCR وجود دارد. GPR35 اخیراً به عنوان یک گیرنده CXCL17 شناسایی شده و با نام CXCR688 شناخته می‌شود، اما اکنون که CXCR7 اصلی به ACKR663 تغییر نام داده است، ممکن است با نام CXCR7 شناخته شود. رونوشت‌هایی که cCKR ها را رمزگذاری می‌کنند، می‌توانند در معرض پیرایش جایگزین قرار گیرند: انواع CCR2، CCR9، CXCR3 و CXCR4 با خواص اتصال لیگاند یا سیگنالینگ تغییر یافته گزارش شده‌اند (۱، ۱۲).

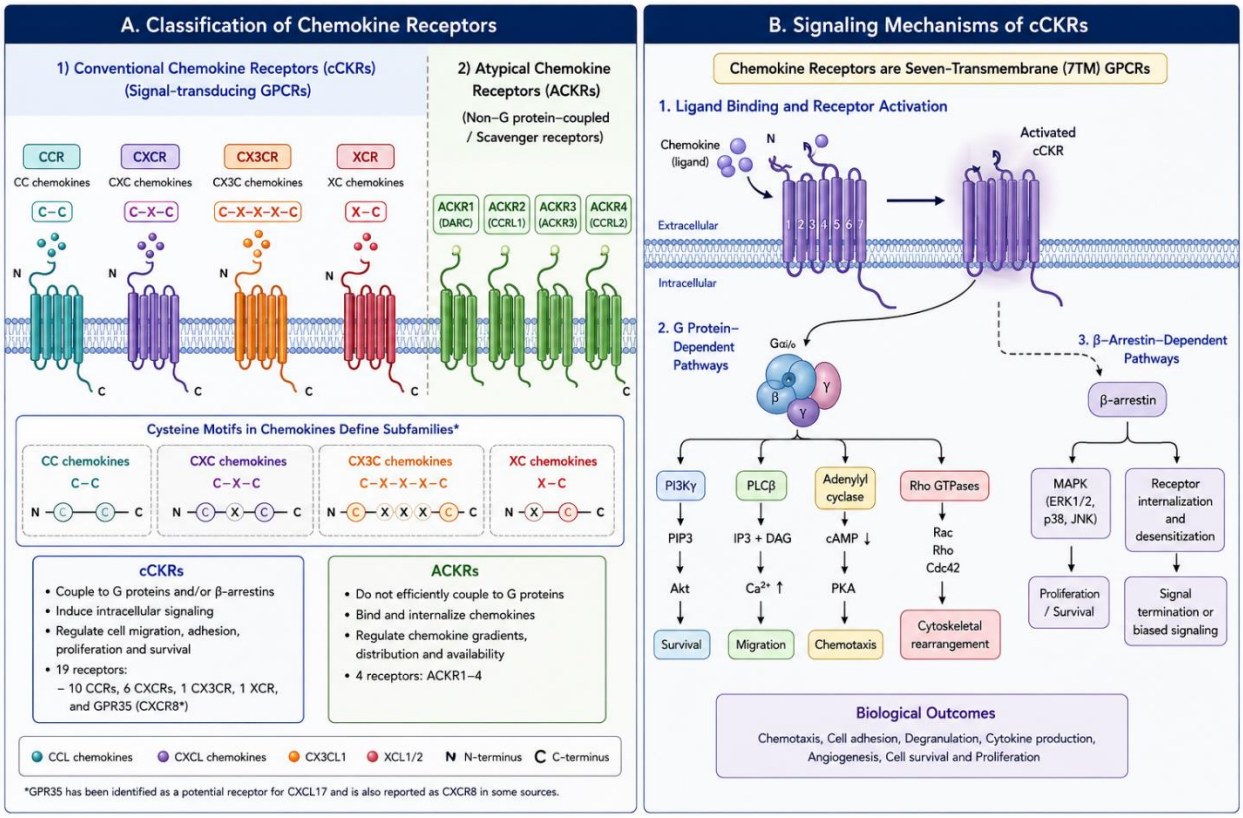
اختصاصی بودن گیرنده پیچیده است: بسیاری از کموکاین‌ها به چندین cCKR متصل می‌شوند و برخی از cCKR ها لیگاندهای زیادی دارند. این امر در بین کموکاین‌های cCKR دخیل در التهاب برجسته است، در حالی که آن‌هایی که عمدتاً در مهاجرت سلولی هموستاتیک دخیل هستند، تنها یک یا دو لیگاند دارند که به یک cCKR واحد وفادار هستند. کموکاین‌ها از نظر تمایل به یک cCKR خاص متفاوت هستند و سیگنالینگ سوگیرانه یا گزینش‌پذیری عملکردی، به عنوان یک ویژگی کلیدی cCKR ها در حال ظهور است، به طوری که مسیرهای دقیق فعال شده توسط یک cCKR به لیگاندی که به آن متصل می‌شود و زمینه سلولی آن اتصال بستگی دارد (۱۶-۱۳).

گیرنده‌های کموکاین غیرمعمول (آتیپیک)

گیرنده‌های کموکاین غیرمعمول، که چهار مورد از آنها وجود دارد، از نظر ساختاری با cCKR ها مرتبط هستند، اما با بسیاری از مسیرهای انتقال سیگنال فعال شده توسط cCKR ها جفت نمی‌شوند. بسیاری از تحقیقات، سیگنال‌دهی و پاسخ‌های بیولوژیکی مرتبط را از طریق ACKR3 گزارش می‌دهند، اما هنوز مشخص نیست که آیا ACKR1,2,4 می‌توانند سیگنال‌ها را پس از اتصال کموکاین منتقل کنند یا خیر. شاید یک دلیل آن عدم وجود یا تغییر موتیف‌های سیگنال‌دهی مناسب در سطح درون سلولی ACKR ها، مانند موتیف DRYLAIV متعارف موجود در حلقه دوم درون سلولی cCKR ها باشد. با این حال، ACKR ها با میل ترکیبی بالا به کموکاین‌ها متصل می‌شوند، و مانند cCKR ها، از باقیمانده‌های تیروزین سولفاته برای افزایش اتصال کموکاین استفاده می‌کنند (۱). به نظر می‌رسد همه ACKR ها در تنظیم مکان‌یابی، توزیع و فراوانی کموکاین‌ها نقش دارند و از این طریق به طور غیرمستقیم تعاملات بین کموکاین‌ها و cCKR ها را کنترل می‌کنند. به عنوان مثال، ACKR1 کموکاین‌ها را از طریق سلول‌های اندوتلیال برای ارائه به لکوسیت‌های منتقل شده از خون منتقل می‌کند.ACKR2 یک گیرنده کموکاین شناخته شده است. این پروتئین به طور

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

مداوم و بدون نیاز به سیگنال‌های القا شده توسط کموکاین، به سطوح سلولی رفت و آمد می‌کند و هر کموکاینی را که در فضای خارج سلولی با آن مواجه می‌شود، درونی‌سازی می‌کند (۱۷، ۱۸). ACKR2 عملکردهای تنظیمی کلیدی را در غدد پستانی در حال رشد، بر روی سلول‌های اندوتلیال لنفاوی (LECs)، سلول‌های B شبه ذاتی و تروفوبلاست‌های جفتی ایفا می‌کند (۱۹-۲۲). ACKR3 در کنترل محور CXCL4 -CXCR12، (چه با جمع‌آوری CXCL12 و چه با هترودایمریزاسیون با CXCR4 و تنظیم عملکرد آن) نقش مهمی دارد (۲۳-۲۶). ACKR4 کموکاین‌های CCL19، CCL21 و CCL25 را درونی‌سازی می‌کند و بیشتر به خاطر شکل‌دهی گرادیان‌های عملکردی CCL21 شناخته شده است. کموکاین‌های CCL19 و CCL21 برای هدایت سلول‌های دندریتیک و زیرمجموعه‌های سلول‌های T به غدد لنفاوی ضروری هستند و از این طریق پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را آغاز می‌کنند (۲۷). جمع‌آوری CCL19 و CCL21 با واسطه ACKR4 می‌تواند مهاجرت سلول‌های دندریتیک وابسته به CCR7 و ایمنی تطبیقی را تنظیم کند. پاسخ‌ها و نقش‌های این گیرنده در تیموس گزارش شده است (۲۸-۳۰). به منظور درک بهتر تنوع ساختاری و عملکردی گیرنده‌های کموکاین، طبقه‌بندی این گیرنده‌ها و مهم‌ترین مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با آن‌ها در شکل ۱ به‌صورت شماتیک ارائه شده است.



شکل ۱- طبقه‌بندی و مسیرهای سیگنالینگ گیرنده‌های کموکاین

هفت‌گذر غشایی، طبقه‌بندی خانواده‌های مختلف گیرنده‌های کموکاین و مهم‌ترین مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با آن‌ها. در بخش طبقه‌بندی، زیرخانواده‌های CCR، CXCR، CX3CR و XCR بر اساس خانواده لیگاندهای متناظر و آرایش سیستئین‌های آن‌ها شامل CC ، CXC، CX3C و XC نشان داده شده‌اند. گیرنده‌های کموکاین تیپیک (cCKRs) به‌عنوان گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G (GPCRs) عمل می‌کنند و پس از اتصال کموکاین، مسیرهای سیگنالینگ داخل‌سلولی را فعال می‌سازند. این گیرنده‌ها از طریق مسیرهای وابسته به پروتئین G و β-arrestin موجب فعال‌سازی آبشارهای سیگنالینگ مختلف، از جمله PI3K ، PLCβ، MAPK و Rho GTPases ، می‌شوند که در نهایت فرآیندهایی مانند کموتاکسی، مهاجرت سلولی، چسبندگی، تکثیر، بقا و پاسخ‌های التهابی را تنظیم می‌کنند. در مقابل، گیرنده‌های کموکاین آتیپیک (ACKRs) عمدتاً به‌عنوان گیرنده‌های تنظیم‌کننده یا scavenger عمل کرده و با تنظیم گرادیان، توزیع و دسترسی کموکاین‌ها، به‌صورت غیرمستقیم عملکرد شبکه کموکاین را کنترل می‌کنند. این شکل پیچیدگی ساختاری و تنوع عملکردی سیگنالینگ گیرنده‌های کموکاین را در پاسخ‌های ایمنی و التهابی نشان می‌دهد. این شکل با استفاده از نرم‌افزار BioRender.com و بر اساس شواهد و منابع مرورشده طراحی و تهیه شده است.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

مهم‌ترین خانواده‌های گیرنده‌های کموکاین، لیگاندهای اصلی، عملکردهای بیولوژیک و بیماری‌های مرتبط با آن‌ها در جدول ۱ خلاصه شده‌اند.

جدول ۱- طبقه‌بندی گیرنده‌های کموکاین و عملکردهای بیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک آن‌ها

منابع	بیماری‌ها/ کاربردهای پاتوفیزیولوژیک	عملکردهای اصلی	سلول‌ها/ بافت‌های هدف	لیگاندهای اصلی	خانواده گیرنده
(۱، ۴، ۷، ۳۴، ۳۶، ۴۰)	آرتریت روماتوئید، HIV، بدخیمی‌ها و بیماری‌های التهابی روده	مهاجرت لکوسیتی، التهاب مزمن، تنظیم پاسخ ایمنی تطبیقی	مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک	CCL2, CCL3, CCL5, CCL19, CCL21	CCR
(۱، ۴، ۵، ۳۵، ۳۶، ۴۴، ۵۱)	سرطان، مولتیپل اسکلروزیس، HIV، بیماری‌های التهابی	کموتاکسی، رگ‌زایی، متاستاز، بقای سلولی	نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سرطانی	CXCL8, CXCL10, CXCL12	CXCR
(۱، ۴، ۷)	آترواسکلروز، بیماری‌های نورودژنراتیو، التهاب عصبی	چسبندگی سلولی، مهاجرت لکوسیتی، ارتباط نورون-میکروگلیا	مونوسیت‌ها، میکروگلیا، سلول‌های NK	CX3CL1 (Fractalkine)	CX3CR1
(۱، ۴)	عفونت‌های ویروسی، ایمنی ضدتوموری	تنظیم ایمنی سلولی و Cross-presentation	سلول‌های دندریتیک متقاطع و NK	XCL1, XCL2	XCR1
(۱، ۱۷، ۱۸، ۲۳-۳۰، ۵۲، ۵۳)	التهاب مزمن، سرطان، تنظیم ریزمحیط تومور	تنظیم گرادیان کموکاین، Scavenging و تعدیل سیگنالینگ	سلول‌های اندوتلیال، اپیتلیال و ایمنی	طیف وسیعی از کموکاین‌ها	ACKR1-4

تاکنون بیشترین عملکرد مورد مطالعه شبکه کموکاین، مهاجرت سلولی، به ویژه در رابطه با لکوسیت‌ها، بوده است. با این حال، فعالیت بیولوژیکی کموکاین‌ها به هیچ وجه محدود به این عملکرد یا این سلولها نیست. علاوه بر این، چندین کموکاین فعالیت ضد میکروبی مستقیم دارند. همچنین، بسیاری از انواع سلول‌های غیر لکوسیتی، از جمله نورون‌ها، آستروسیت‌ها، سلول‌های اپیتلیال، سلول‌های مزانشیمی و سلول‌های اندوتلیال، می‌توانند cCKR ها را بیان کنند و به روش‌های متنوعی به کموکاین‌ها پاسخ دهند. برای مثال، بسیاری از کموکاین‌ها مستقیماً رگ‌زایی را تنظیم می‌کنند. جالب است بدانید که سلول‌های سرطانی با منشأ غیر لکوسیتی می‌توانند به گونه‌ای تکامل یابند که cCKR ها را بیان کنند و به کموکاین‌ها پاسخ دهند و در نتیجه می‌توانند گسترش موضعی، گسترش به غدد لنفاوی و ایجاد متاستاز در بافت‌های دوردست را تشویق کند (۱).

حرکت سلولی فرآیند بیولوژیکی غالبی است که توسط کموکاین‌ها و گیرنده‌های آنها تنظیم می‌شود و بسیاری از انواع مختلف حرکت سلولی که گزارش شده‌اند، تحت کنترل کموکاین‌ها قرار می‌گیرند، از جمله کموتاکسی (که اغلب به عنوان شکل کلاسیک مهاجرت تحت هدایت کموکاین دیده می‌شود) ، هاپتوتاکسی، کموکاینزیس، هاپتوکاینزیس و مهاجرت بین سلولی. در برخی زمینه‌ها، کموکاین‌ها می‌توانند مهاجرت گروه‌های سلولی (که به عنوان مهاجرت جمعی شناخته می‌شوند) را هدایت کنند. یا چسبندگی سلولی را تحریک کنند و باعث توقف حرکت سلول شوند. همچنین گزارش‌هایی از حرکت سلول‌ها به سمت پایین، به جای بالا، در گرادیان غلظت کموکاین، یعنی دور شدن از منبع کموکاین، وجود دارد، فرآیندی که کمورپالسیون (chemorepulsion) یا کموفوگتاکسی (chemofugetaxis) نامیده می‌شود (۳۳-۳۱). امروزه نقش کموکاین‌ها و گیرنده‌های آنها در بسیاری از بیماری‌ها مانند آرتریت روماتوئید، انواع کانسر به ویژه

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

کانسرپستان، MS و HIV بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۳۴-۳۶).

اختلال در تنظیم محورهای کموکاین-گیرنده با طیف وسیعی از بیماری‌های التهابی، خودایمنی، عفونی و بدخیمی‌ها مرتبط است. به همین دلیل، گیرنده‌های کموکاین در دو دهه اخیر به‌عنوان اهداف درمانی مهم مورد توجه قرار گرفته‌اند. با وجود توسعه تعداد زیادی از آنتاگونیست‌ها، آنتی‌بادی‌ها و مهارکننده‌های مسیرهای کموکاینی، تنها تعداد محدودی موفق به ورود به کاربرد بالینی شده‌اند که این موضوع نشان‌دهنده پیچیدگی عملکردی شبکه کموکاین است. (۳۷، ۳۸). بر همین اساس، راهبردهای درمانی گیرنده‌های کموکاین و چالش‌های مرتبط با آن‌ها در بخش بعدی به‌صورت دقیق‌تر بررسی می‌شوند.

کاربردهای گیرنده‌های کموکاین در بیماری‌های التهابی، عفونی و سرطان

گیرنده‌های کموکاین به دلیل نقش مرکزی در مهاجرت لکوسیت‌ها، التهاب مزمن، تنظیم ریزمحیط تومور، متاستاز و ورود برخی ویروس‌ها به سلول‌های میزبان، از مهم‌ترین اهداف دارویی در مرز میان ایمونولوژی، سرطان‌شناسی و بیماری‌های التهابی محسوب می‌شوند. با این حال، ترجمه بالینی این حوزه کندتر از انتظار بوده است؛ زیرا شبکه کموکاین دارای همپوشانی لیگاند- گیرنده، سیگنالینگ وابسته به زمینه سلولی، جبران عملکردی میان مسیرها و تفاوت قابل توجه میان مدل‌های پیش‌بالینی و بیماری انسانی است. بنابراین، ارزش درمانی این گیرنده‌ها نه در مهار گسترده و غیرانتخابی، بلکه در هدف‌گیری دقیق محورهای بیماری‌زا، انتخاب بیمار مناسب و استفاده از بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده پاسخ نهفته است. مرورهای ساختاری و فارماکولوژیک اخیر نیز تأکید کرده‌اند که پیشرفت در Cryo-EM (Cryogenic Electron Microscopy)، مدل‌سازی ساختاری و طراحی لیگاندهای آلوستریک می‌تواند نسل جدیدی از داروهای اختصاصی‌تر علیه گیرنده‌های کموکاین ایجاد کند (۳۹).

از نظر بالینی، موفق‌ترین نمونه هدف‌گیری گیرنده‌های کموکاین، مهار CCR5 در عفونت HIV است. ماراویروک یک آنتاگونیست کوچک‌مولکولی، خوراکی و انتخابی گیرنده CCR5 است که با مهار اتصال کمپلکس gp120–CD4 ویروس HIV-1 به‌CCR5 ، از همجوشی غشایی و ورود ویروس به سلول میزبان جلوگیری می‌کند. این ترکیب در غلظت‌های نانومولار علیه طیف گسترده‌ای از سویه‌های HIV-1 CCR5-tropic، شامل ایزوله‌های اولیه متعلق به کلادهای مختلف و ویروس‌های مقاوم به کلاس‌های متداول ضدرتروویروسی، فعالیت نشان داده است. در مقابل، بر سویه‌های CXCR4-tropic یا dual-tropic اثری نداشته است که اختصاصیت مکانیسم آن برای CCR5 را تأیید می‌کند. همچنین، ماراویروک بدون کاهش بیان سطحی CCR5 یا القای درونی‌سازی گیرنده، سیگنالینگ وابسته به CCR5 را مهار کرده و در آزمون‌های آزمایشگاهی سمیت سلولی قابل‌توجهی نشان نداده است؛ ویژگی‌هایی که آن را به نمونه‌ای موفق از هدف‌گیری انتخابی گیرنده‌های کموکاین در درمان HIV تبدیل کرده‌اند (۱۲، ۴۰).

محور CXCL12/CXCR4 نیز یکی از تثبیت‌شده‌ترین اهداف درمانی در این خانواده است. پلریکسافور، آنتاگونیست CXCR4، با قطع تعامل CXCL12 با CXCR4 موجب خروج سلول‌های بنیادی خونساز از مغز استخوان به خون محیطی می‌شود و همراه با G-CSF برای بسیج سلول‌های بنیادی در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما و لنفوم غیرهوچکین به‌کار می‌رود. موتیکسافورتاید یک مهارکننده پپتیدی چرخه‌ای و طولانی‌اثر CXCR4 است که با اختلال در تعامل CXCL12/CXCR4، بسیج سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز خونساز CD34+ را از مغز استخوان به خون محیطی افزایش می‌دهد. در کارآزمایی فاز ۳ GENESIS، ترکیب موتیکسافورتاید با G-CSF در مقایسه با G-CSF به‌همراه دارونما، احتمال دستیابی به تعداد هدف سلول‌های CD34+ را طی یک یا دو نوبت آفرزیس به‌طور معنی‌داری افزایش داد. بر اساس این شواهد، موتیکسافورتاید در ترکیب با فیلوگراستیم برای بسیج سلول‌های بنیادی خونساز به‌منظور جمع‌آوری و پیوند اتولوگ در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما تأیید شده است. این موفقیت بالینی نشان می‌دهد که

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

محور CXCR4 همچنان یکی از معدود مسیرهای کموکاینی با ترجمه درمانی روشن است (۴۱، ۴۲).

Ulocuplumab (BMS-936564) یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی از نوع IgG4 علیه CXCR4 است که با مهار اتصال CXCL12 به CXCR4، چسبندگی و بقای سلول‌های بدخیم در ریزمحیط مغز استخوان را مختل می‌کند. این دارو در یک مطالعه فاز Ib/II در بیماران مبتلا به مولتیپل میلومای عودکرده یا مقاوم، به‌تنهایی و در ترکیب با lenalidomide–dexamethasone یا bortezomib–dexamethasone ارزیابی شد. دوز دارو تا ۱۰ mg/kg افزایش یافت، بدون آنکه حداکثر دوز قابل‌تحمل تعیین شود. ترکیب ulocuplumab با lenalidomide و dexamethasone با پاسخ نسبی یا بهتر در ۵۵.۲ درصد بیماران و نرخ سود بالینی ۷۲/۴ درصد همراه بود. بااین‌حال، به دلیل محدودبودن اندازه مطالعه و نبود شواهد قطعی از کارآزمایی‌های فاز بالاتر، ulocuplumab همچنان یک درمان تحقیقاتی برای بدخیمی‌های خونی محسوب می‌شود (۴۳).

در سرطان، گیرنده‌های کموکاین علاوه بر اثر مستقیم بر مهاجرت و بقای سلول‌های توموری، در شکل‌دهی ریزمحیط تومور، جذب سلول‌های سرکوبگر ایمنی، رگ‌زایی، متاستاز و مقاومت درمانی دخالت دارند. محور CXCL12/CXCR4 در بسیاری از تومورها با تهاجم، متاستاز و niche توموری مرتبط است و مهار آن به‌عنوان راهبردی برای افزایش حساسیت به شیمی‌درمانی، ایمونوتراپی و درمان‌های سلولی در حال بررسی است. با وجود این، استفاده از مهارکننده‌های CXCR4 در سرطان هنوز عمدتاً در مرحله کارآزمایی یا کاربردهای ترکیبی قرار دارد و نباید به‌عنوان درمان استاندارد ضدسرطان معرفی شود (۴۴).

CCR4 نمونه مهم دیگری از ترجمه درمانی گیرنده‌های کموکاین در سرطان است. موگاملیزوماب، آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CCR4، برای درمان بیماران بزرگسال مبتلا به mycosis fungoides یا Sézary syndrome عودکرده یا مقاوم پس از حداقل یک درمان سیستمیک تأیید شده است. مکانیسم اصلی آن حذف سلول‌های CCR4-positive از طریق cytotoxicity وابسته به آنتی‌بادی است. اهمیت این دارو تنها در درمان CTCL نیست، بلکه نشان می‌دهد گیرنده‌های کموکاین می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای درمانی روی سلول‌های بدخیم یا سلول‌های تنظیم‌کننده ایمنی هدف قرار گیرند (۴۵).

در سال‌های اخیر، CCR8 نیز به‌عنوان هدفی جذاب در ایمونوتراپی سرطان مطرح شده است، زیرا در بسیاری از تومورهای جامد بر روی زیرجمعیت‌هایی از Tregهای نفوذکننده به تومور بیان می‌شود. هدف‌گیری CCR8 از نظر تئوریک می‌تواند به حذف انتخابی Tregهای سرکوبگر داخل تومور و تقویت پاسخ ضدتوموری منجر شود، بدون آنکه کل جمعیت Tregهای محیطی یا سلول‌های T مؤثر به‌طور گسترده حذف شوند. با این حال، این حوزه هنوز در مرحله توسعه بالینی اولیه قرار دارد (۴۶).

در بیماری‌های التهابی و فیبروتیک، محورهای CCR2، CCR5، CXCR2 و CX3CR1 بیشترین توجه را به خود جلب کرده‌اند. محور CCL2/CCR2 با جذب مونوسیت‌ها و ماکروفاژها در التهاب مزمن، آترواسکلروز، آسیب کلیوی، فیبروز و برخی بیماری‌های متابولیک مرتبط است. با این حال، نتایج مهار CCR2 در مطالعات بالینی یکنواخت نبوده و احتمالاً به زمان مداخله، نوع بیماری، شدت التهاب و انتخاب بیمار وابسته است (۴۷). BMS-813160 یک آنتاگونیست خوراکی و دوگانه گیرنده‌های CCR2 و CCR5 است که با هدف کاهش تجمع سلول‌های میلوئیدی سرکوبگر و ماکروفاژهای مرتبط با تومور در ریزمحیط توموری توسعه یافته است. این دارو در یک مطالعه فاز I/II، همراه با nivolumab، gemcitabine و nab-paclitaxel در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم مجرای پانکراس با قابلیت برداشت مرزی یا بیماری موضعی پیشرفته ارزیابی شد. نتایج نشان داد که این رژیم از نظر تحمل‌پذیری قابل‌قبول بود و با کاهش مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای داخل تومور و افزایش تکثیر سلول‌های T و بیان ژن‌های مؤثر ایمنی همراه شد. بااین‌حال، اثربخشی بالینی BMS-813160 هنوز قطعی نیست و نیازمند تأیید در مطالعات بزرگ‌تر و کنترل‌شده‌تر است (۴۸).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

CXCR2 نیز به دلیل نقش در جذب نوتروفیل‌ها، التهاب حاد و برخی سرطان‌ها هدف مهمی محسوب می‌شود. رپاریکسین یک هارکننده آلوستریک و خوراکی گیرنده‌های CXCR1 و CXCR2 است که با کاهش سیگنالینگ وابسته به CXCL8، جذب و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها را محدود می‌کند. افزون بر کاربردهای ضدالتهابی، این دارو در سرطان پستان نیز مورد توجه قرار گرفته است، زیرا CXCR1 در بخشی از سلول‌های بنیادی سرطان پستان بیان می‌شود و می‌تواند در حفظ ویژگی‌های تومورزایی و مقاومت درمانی نقش داشته باشد. در یک مطالعه فاز Ib در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک HER2-negative، رپاریکسین در ترکیب با پاکلیتاکسل ارزیابی شد و این رژیم از نظر ایمنی و تحمل‌پذیری قابل‌قبول بود؛ بااین‌حال، مطالعه برای اثبات قطعی اثربخشی بالینی طراحی نشده بود. بنابراین، رپاریکسین همچنان یک راهبرد تحقیقاتی برای تعدیل التهاب نوتروفیلی و هدف‌گیری محور CXCL8/CXCR1/2 در سرطان محسوب می‌شود (۴۹).

ناواریکسین (MK-7123) یک آنتاگونیست خوراکی و انتخابی CXCR2 است که با مهار سیگنالینگ این گیرنده، مهاجرت نوتروفیل‌ها و سلول‌های میلوئیدی سرکوبگر به ریزمحیط تومور را کاهش می‌دهد. با توجه به نقش محور CXCL8/CXCR2 در پیشرفت تومور و کاهش پاسخ به مهارکننده‌های نقاط وارسی ایمنی، این دارو در یک کارآزمایی تصادفی فاز ۲ همراه با پمبرولیزوماب در بیماران مبتلا به سرطان پروستات مقاوم به اخته‌سازی، سرطان کولورکتال میکروستلایت‌پایدار و سرطان ریه سلول غیرکوچک پیشرفته بررسی شد. اگرچه ایمنی و تحمل‌پذیری این ترکیب قابل‌مدیریت بود، نرخ پاسخ عینی پایین باقی ماند و مطالعه به دلیل فقدان اثربخشی کافی در تحلیل میان‌دوره‌ای متوقف شد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که مهار CXCR2 به‌تنهایی یا در ترکیب با ایمونوتراپی، بدون انتخاب دقیق بیمار و بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده، لزوماً به سود بالینی قابل‌توجه منجر نمی‌شود (۵۰).

آنتاگونیست‌های CXCR2 در بیماری‌هایی مانند COPD، آسم، بیماری‌های پوستی التهابی و برخی بدخیمی‌ها نیز بررسی شده‌اند. مزیت بالقوه این رویکرد، کاهش التهاب نوتروفیلی است؛ اما نگرانی اصلی، تداخل با دفاع ضدعفونی‌کننده میزبان و خطر سرکوب بیش از حد پاسخ‌های نوتروفیلی است. بنابراین، هدف‌گیری CXCR2 نیز باید در چارچوب انتخاب دقیق بیمار و پایش ایمنی تفسیر شود (۵۱).

علاوه بر مهار مستقیم گیرنده‌های کموکاین، تعدیل مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دستی نیز به‌عنوان یک راهبرد غیرمستقیم مطرح شده است. فعال‌شدن برخی محورهای کموکاینی می‌تواند مسیرهایی مانند PI3K/AKT، MAPK و JAK/STAT را تحریک کند که در مهاجرت و بقای سلولی، التهاب و پیشرفت تومور نقش دارند. ازاین‌رو، مهار این مسیرها ممکن است بخشی از پیامدهای بیماری‌زای سیگنالینگ کموکاینی را کاهش دهد؛ بااین‌حال، مهارکننده‌های PI3K و JAK اختصاصی گیرنده‌های کموکاین نیستند و مسیرهای متعدد دیگری را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند. بنابراین، این رویکرد باید به‌عنوان تعدیل غیرمستقیم سیگنالینگ کموکاینی، و نه هدف‌گیری اختصاصی گیرنده‌های کموکاین، در نظر گرفته شود (۳۶، ۳۹).

در کنار گیرنده‌های تیپیک، گیرنده‌های آتیپیک کموکاین نیز به‌تدریج از جایگاه تنظیم‌کننده‌های غیرفعال به اهداف بالقوه درمانی ارتقا یافته‌اند. ACKR ها با تنظیم گرادیان، برداشت و دسترسی کموکاین‌ها می‌توانند شدت و محل پاسخ‌های التهابی یا توموری را تغییر دهند. ACKR3 به‌ویژه به دلیل تعامل عملکردی با محور CXCL12/CXCR4 و نقش احتمالی در بقا، مهاجرت سلولی و ریزمحیط تومور مورد توجه است. طراحی لیگاندهای آلوستریک و حتی ترکیبات قابل کنترل با نور برای ACKR3 نشان می‌دهد که آینده این حوزه ممکن است از مهار کلاسیک گیرنده فراتر رود و به سمت تنظیم فضایی -زمانی سیگنالینگ حرکت کند (۵۲).

با وجود این پیشرفت‌ها، شکست‌های مکرر در توسعه داروهای ضدگیرنده کموکاین یک پیام مهم دارد: وجود ارتباط زیستی میان یک گیرنده و بیماری به‌تنهایی برای موفقیت دارویی کافی نیست. بسیاری از محورهای کموکاینی در مراحل مختلف بیماری نقش‌های متفاوت یا حتی متضاد دارند. برای مثال، مهار

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

جذب سلول‌های التهابی ممکن است در التهاب مزمن مفید باشد، اما همان مسیر در ایمنی ضدعفونی یا ایمنی ضدتوموری ضروری باشد. از سوی دیگر، مهار یک گیرنده ممکن است با فعال‌شدن مسیرهای جایگزین جبران شود. بنابراین، نسل آینده درمان‌های این حوزه باید بر پایه stratification بیماران، ترکیب با درمان‌های موجود، سنجش بیومارکرهای کموکاینی و درک دقیق از مرحله بیماری طراحی شود (۱۲).

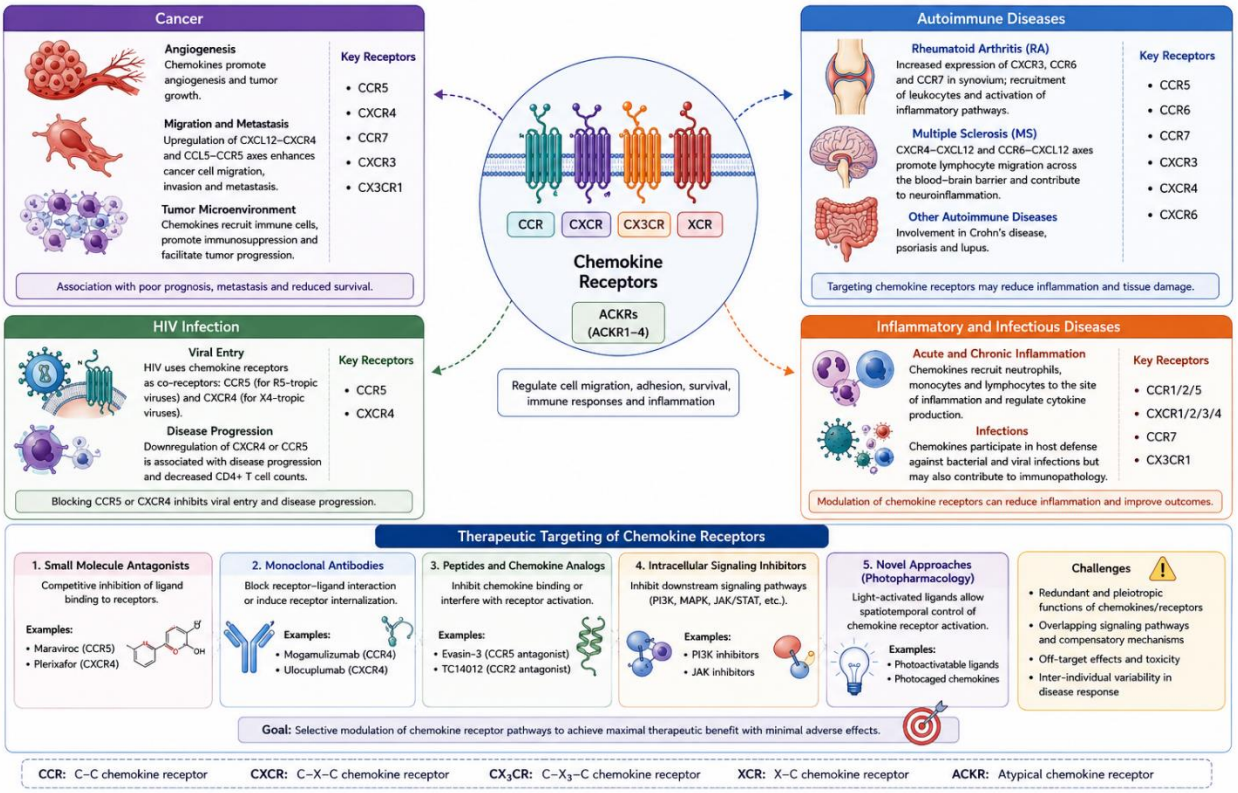
در مجموع، گیرنده‌های کموکاین اهداف درمانی معتبر اما پیچیده‌ای هستند. شواهد بالینی موجود بیشترین استحکام را برای CCR5 در HIV، CXCR4 در بسیج سلول‌های بنیادی، و CCR4 در برخی لنفوم‌های سلول T نشان می‌دهد. در مقابل، کاربردهای ضدسرطان، ضدالتهاب و ضدفیبروزِ محورهایی مانند CCR2، CCR5، CXCR2، CXCR4، CCR8 و ACKR3 هنوز عمدتاً در حال تکامل‌اند و باید با زبان محتاطانه و مبتنی بر سطح شواهد بیان شوند. بنابراین، مسیر آینده نه مهار گسترده شبکه کموکاین، بلکه مداخله انتخابی، وابسته به زمینه بیماری و مبتنی بر بیومارکر خواهد بود. مهم‌ترین داروها و راهبردهای درمانی هدف‌گیرنده گیرنده‌های کموکاین، مکانیسم اثر و وضعیت بالینی آن‌ها در جدول ۲ خلاصه شده‌اند.

جدول ۲- راهبردهای درمانی مستقیم و غیرمستقیم مرتبط با گیرنده‌ها و سیگنالینگ کموکاین

منابع	وضعیت بالینی	کاربرد اصلی	نوع درمان	گیرنده/مسیر هدف	عامل درمانی
(۴۰)	تأییدشده	عفونت HIV-1 با سویه‌های CCR5-tropic	آنتاگونیست کوچک مولکولی	CCR5	Maraviroc
(۴۱)	تأییدشده	بسیج سلول‌های بنیادی خونساز در مولتیپل میلوما و لنفوم غیرهوچکین	آنتاگونیست کوچک مولکولی	CXCR4	Plerixafor
(۴۲)	تأییدشده	بسیج سلول‌های بنیادی خونساز در مولتیپل میلوما	آنتاگونیست پپتیدی	CXCR4	Motixafortide
(۴۵)	تأییدشده	لنفوم سلول T و سندرمSézary	آنتی‌بادی مونوکلونال	CCR4	Mogamulizumab
(۴۳)	کارآزمایی بالینی فازIb/II	مولتیپل میلومای عودکننده یا مقاوم	آنتی‌بادی مونوکلونال	CXCR4	Ulocuplumab
(۴۹)	کارآزمایی بالینی فازIb	سرطان پستان متاستاتیک-HER2 negativeو التهاب نوتروفیلی	آنتاگونیست آلوستریک کوچک‌مولکولی	CXCR1/CXCR2	Reparixin
(۵۰)	کارآزمایی بالینی فازII	تومورهای جامد پیشرفته	آنتاگونیست کوچک مولکولی	CXCR2	Navarixin
(۴۸)	کارآزمایی بالینی فازI/II	آدنوکارسینوم مجرای پانکراس	آنتاگونیست دوگانه خوراکی	CCR2/CCR5	BMS-813160
(۴۶)	مطالعات اولیه بالینی/پیش‌بالینی	حذف انتخابیTreg های سرکوبگر داخل تومور	ایمونوتراپی هدفمند	CCR8	CCR8-targeted antibodies
(۳۸, ۵۲)	پیش‌بالینی	تنظیم محور CXCL12 و کاربردهای بالقوه در سرطان	تعدیل‌کننده‌های آلوستریک	ACKR3/CXCR7	ACKR3 modulators
(۳۸)	پیش‌بالینی	تنظیم فضایی- زمانی سیگنالینگ گیرنده	لیگاندهای حساس به نور	گیرنده‌های مختلف کموکاین	Photopharmacologic ligands
(۳۶, ۳۹)	برخی ترکیبات تأیید شده‌اند، اما نه برای هدف‌گیری اختصاصی گیرنده‌های کموکاین	سرطان و بیماری‌های التهابی	تعدیل غیرمستقیم سیگنالینگ کموکاینی	مسیرهای پایین‌دستی سیگنالینگ	PI3K/JAK inhibitors

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

با توجه به نقش گسترده گیرنده‌های کموکاین در پاتوژنز بیماری‌ها و توسعه درمان‌های هدفمند، مهم‌ترین عملکردهای پاتوفیزیولوژیک و راهبردهای درمانی مرتبط با این گیرنده‌ها در شکل ۲ به‌صورت شماتیک ارائه شده‌اند.



شکل ۲- نقش گیرنده‌های کموکاین در بیماری‌ها و راهبردهای درمانی هدفمند

نمای شماتیک نقش گیرنده‌های کموکاین در پاتوژنز بیماری‌های مختلف و مهم‌ترین رویکردهای درمانی هدفمند علیه این گیرنده‌ها. گیرنده‌های کموکاین از طریق تنظیم مهاجرت سلول‌های ایمنی، التهاب، رگ‌زایی، تهاجم توموری و پاسخ‌های ایمنی، در بروز و پیشرفت بیماری‌هایی مانند سرطان، بیماری‌های خودایمنی، عفونت HIV و اختلالات التهابی نقش دارند. محورهای CCR5 و CXCR4 از مهم‌ترین گیرنده‌های دخیل در متاستاز توموری، مهاجرت لکوسیتی و ورود ویروس HIV به سلول‌های میزبان محسوب می‌شوند. در بخش پایینی شکل، مهم‌ترین راهبردهای درمانی شامل آنتاگونیست‌های کوچک مولکولی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، مهارکننده‌های مسیرهای سیگنالینگ داخل‌سلولی، آنالوگ‌های کموکاینی و رویکردهای نوین مانند فتوفارماکولوژی نشان داده شده‌اند. همچنین، چالش‌های درمانی از جمله همپوشانی عملکرد لیگاندها و گیرنده‌ها، سیگنالینگ سوگیرانه، عوارض خارج‌هدف و پیچیدگی شبکه کموکاین نیز نمایش داده شده است. این شکل با استفاده از نرم‌افزار BioRender.com و بر اساس شواهد و منابع مرورشده طراحی و تهیه شده است.

بحث

گیرنده‌های کموکاین به‌عنوان یکی از مهم‌ترین زیرگروه‌های گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G، نقش محوری در تنظیم مهاجرت سلولی، جهت‌دهی پاسخ‌های ایمنی و حفظ هموستاز بافتی دارند. اهمیت این گیرنده‌ها تنها به هدایت لکوسیت‌ها محدود نمی‌شود، بلکه در تنظیم رگ‌زایی، چسبندگی سلولی، بقای سلولی، التهاب مزمن و تعامل سلول‌های ایمنی با ریزمحیط بافتی نیز نقش دارند. بنابراین، سیستم کموکاین را نباید صرفاً یک سامانه شیمی‌جاذب ساده دانست، بلکه باید آن را شبکه‌ای پویا، چندلایه و وابسته به زمینه سلولی در نظر گرفت که پیامدهای آن از ایمنی محافظتی تا التهاب مزمن و پیشرفت سرطان گسترده است (۱).

یکی از نکات مهم در تفسیر عملکرد گیرنده‌های کموکاین، پیچیدگی اختصاصیت لیگاند- گیرنده است. برخلاف بسیاری از

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

سیستم‌های گیرنده‌ای که در آن یک لیگاند غالباً با یک گیرنده مشخص ارتباط دارد، در شبکه کموکاین بسیاری از لیگاندها قادرند با چندین گیرنده تعامل کنند و برخی گیرنده‌ها نیز به چندین کموکاین پاسخ می‌دهند. این ویژگی از یک سو انعطاف‌پذیری سیستم ایمنی را افزایش می‌دهد، اما از سوی دیگر تفسیر پیامدهای زیستی و طراحی داروهای اختصاصی را دشوار می‌کند. افزون بر این، مفهوم سیگنالینگ سوگیرانه نشان می‌دهد که یک گیرنده واحد می‌تواند بسته به نوع لیگاند، نوع سلول و شرایط ریزمحیطی، مسیرهای پیام‌رسانی متفاوتی را فعال کند. این موضوع اهمیت بررسی گیرنده‌های کموکاین را فراتر از طبقه‌بندی ساده ساختاری قرار می‌دهد (۱، ۹).

گیرنده‌های کموکاین آتیپیک نیز لایه دیگری از پیچیدگی این شبکه را ایجاد می‌کنند. این گیرنده‌ها برخلاف گیرنده‌های تیپیک، عمدتاً از طریق مسیرهای کلاسیک وابسته به پروتئین G سیگنال‌دهی نمی‌کنند، اما با اتصال، انتقال، درونی‌سازی یا حذف کموکاین‌ها می‌توانند توزیع فضایی و زمانی آن‌ها را تنظیم کنند. بنابراین، ACKR ها نه گیرنده‌های غیرفعال، بلکه تنظیم‌کننده‌های مهم شدت، مدت و محل اثر کموکاین‌ها هستند. نقش ACKR ها در شکل‌دهی گرادیان‌های کموکاینی، کنترل التهاب و تعدیل مهاجرت سلول‌های ایمنی نشان می‌دهد که ارزیابی عملکرد سیستم کموکاین بدون توجه به این گیرنده‌ها ناقص خواهد بود (۱، ۵۳).

از دیدگاه پاتوفیزیولوژیک، اختلال در محورهای کموکاین-گیرنده در طیف وسیعی از بیماری‌ها نقش دارد. در بیماری‌های التهابی و خودایمنی، فعال‌شدن پایدار این محورها موجب جذب لکوسیت‌ها، تداوم التهاب و آسیب بافتی می‌شود. در سرطان، گیرنده‌هایی مانند CCR5، CXCR4 و CXCR3 می‌توانند در مهاجرت سلول‌های توموری، رگ‌زایی، فرار ایمنی و شکل‌دهی ریزمحیط تومور نقش داشته باشند. در عفونت HIV نیز CCR5 و CXCR4 به‌عنوان هم‌گیرنده‌های اصلی ورود ویروس به سلول‌های هدف شناخته می‌شوند. این گستردگی عملکرد نشان می‌دهد که گیرنده‌های کموکاین در نقطه اتصال میان ایمنی، التهاب، عفونت و سرطان قرار دارند (۵۴، ۵۵).

با وجود جذابیت بالای گیرنده‌های کموکاین به‌عنوان اهداف درمانی، موفقیت بالینی داروهای این حوزه محدود بوده است. طی دو دهه گذشته تعداد زیادی از آنتاگونیست‌ها، آنتی‌بادی‌ها و مهارکننده‌های مسیرهای کموکاینی توسعه یافته‌اند، اما تنها تعداد کمی وارد کاربرد بالینی شده‌اند. علت این شکاف را می‌توان در چند عامل جستجو کرد: همپوشانی عملکرد گیرنده‌ها و لیگاندها، تفاوت میان مدل‌های پیش‌بالینی و بیماری انسانی، انتخاب نامناسب بیمار یا مرحله بیماری، پیچیدگی دوز مؤثر، و احتمال بروز اثرات خارج‌هدف بر پاسخ‌های ایمنی طبیعی. بنابراین، شکست‌های قبلی لزوماً به معنای بی‌ارزش بودن این اهداف نیست، بلکه نشان می‌دهد مداخله در شبکه کموکاین نیازمند انتخاب دقیق هدف، زمان مداخله، بیمار مناسب و شاخص‌های زیستی معتبر است (۳۷، ۵۶، ۵۷).

از منظر درمانی، نمونه‌هایی مانند ماراویروک و پلریکسافور نشان داده‌اند که هدف‌گیری گیرنده‌های کموکاین می‌تواند در شرایط مشخص بالینی موفق باشد. ماراویروک از طریق مهار CCR5 در درمان عفونت HIV کاربرد یافته و همچنین به دلیل نقش محور CCL5/CCR5 در ریزمحیط تومور و متاستاز، در برخی مطالعات سرطان‌شناسی مورد توجه قرار گرفته است. پلریکسافور نیز با مهار محور CXCL12/CXCR4 موجب بسیج سلول‌های بنیادی خونساز شده و نمونه‌ای موفق از ترجمه زیست‌شناسی کموکاین به کاربرد بالینی است. این نمونه‌ها نشان می‌دهند که موفقیت درمانی در این حوزه زمانی محتمل‌تر است که نقش گیرنده هدف در بیماری کاملاً تعریف شده و پیامد بالینی قابل اندازه‌گیری باشد (۳۷، ۵۴، ۵۵).

یکی از مسیرهای آینده در این حوزه، حرکت از مهار ساده گیرنده به سمت تنظیم انتخابی مسیرهای سیگنالینگ است. با توجه به وجود سیگنالینگ سوگیرانه، ممکن است در آینده بتوان لیگاندها یا داروهایی طراحی کرد که تنها برخی پیامدهای زیستی گیرنده را مهار یا تقویت کنند، بدون آنکه کل عملکرد ایمنی وابسته به آن گیرنده سرکوب شود. این نگاه می‌تواند به توسعه داروهایی با اثربخشی بیشتر و عوارض کمتر منجر شود. همچنین رویکردهایی مانند فتوفارماکولوژی، طراحی لیگاندهای

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

قابل کنترل با نور، مهارکننده‌های آلوستریک و داروهای وابسته به زمینه سلولی می‌توانند امکان تنظیم دقیق‌تر زمانی و مکانی گیرنده‌های کموکاین را فراهم کنند (۱۳، ۱۶، ۳۸).

در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که گیرنده‌های کموکاین نه‌تنها تنظیم‌کننده‌های کلیدی مهاجرت سلولی و پاسخ ایمنی هستند، بلکه به‌عنوان گره‌های مرکزی در بیماری‌های التهابی، عفونی و بدخیمی‌ها عمل می‌کنند. با این حال، پیچیدگی بالای این شبکه ایجاب می‌کند که هدف‌گیری درمانی آن‌ها با رویکردی دقیق‌تر، مبتنی بر زیست‌شناسی بیماری، انتخاب بیمار، شاخص‌های زیستی و درک عمیق از سیگنالینگ گیرنده انجام شود. آینده این حوزه احتمالاً در مهار غیرانتخابی کموکاین‌ها نیست، بلکه در تنظیم هوشمند، اختصاصی و وابسته به زمینه مسیرهای کموکاینی خواهد بود (۱، ۶، ۱۲).

چشم‌اندازهای آینده و مسیرهای پژوهشی پیش‌رو

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در شناخت ساختار و عملکرد گیرنده‌های کموکاین، بسیاری از جنبه‌های زیستی و درمانی این شبکه پیچیده همچنان نیازمند بررسی بیشتر هستند. گیرنده‌های کموکاین با شناسایی اختصاصی لیگاندهای کموکاین، جابجایی سلول‌های ایمنی و موقعیت‌یابی بافت را هماهنگ می‌کنند و اختلال در تنظیم عملکردی در بیماری‌های عفونی، اختلالات خودایمنی، آسیب‌شناسی‌های عصبی و سرطان نقش دارد. بنابراین، این گیرنده‌ها اهداف درمانی امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهند. اکتشافات نوظهور، کموکاین‌های جدیدی را با عملکردهای پلیوتروپیک نشان می‌دهند که فراتر از انتقال سلول‌های ایمنی، دینامیک ریزمحیط تومور (TME)، آبشارهای التهابی عصبی و بازسازی بافت را هماهنگ می‌کنند و پیچیدگی شبکه‌های کموکاین- گیرنده را اصلاح می‌کنند. (۴، ۱۰). توسعه داروهای هدفمند گیرنده کموکاین با چالش‌های قابل توجهی در زمینه ترجمه مواجه است، به طوری که تنها تعداد انگشت‌شماری از آنتاگونیست‌های تأیید شده و کاندیداهای متعدد در آزمایشات بالینی باقی مانده است و یا به دلیل نگرانی‌های مربوط به اثربخشی/ ایمنی متوقف شده‌اند.

در سال‌های اخیر، توجه فزاینده‌ای به گیرنده‌های کموکاین آتیپیک (ACKRs) معطوف شده است. اگرچه این گیرنده‌ها در ابتدا صرفاً به‌عنوان scavenger receptor شناخته می‌شدند، اما شواهد جدید نشان می‌دهد که ACKR ها در تنظیم گرادیان‌های کموکاینی، تعدیل پاسخ‌های ایمنی و کنترل ریزمحیط التهابی و توموری نقش فعالی دارن (۱، ۵۸). بنابراین، هدف‌گیری اختصاصی این گیرنده‌ها می‌تواند به یکی از مسیرهای نوظهور درمانی در بیماری‌های التهابی و سرطان تبدیل شود.

از سوی دیگر، توسعه فناوری‌های نوین مانند فتوفارماکولوژی، لیگاندهای آلوستریک و طراحی داروهای وابسته به زمینه سلولی، افق‌های جدیدی را در تنظیم دقیق فضایی و زمانی عملکرد گیرنده‌های کموکاین ایجاد کرده است. در این میان، فتوفارماکولوژی با استفاده از لیگاندهای حساس به نور، امکان کنترل انتخابی و برگشت‌پذیر فعالیت گیرنده‌ها را فراهم می‌کند و می‌تواند محدودیت‌های درمان‌های کلاسیک را کاهش دهد (۳۸). همچنین، استفاده از روش‌های مبتنی بر پزشکی فردمحور و شناسایی بیومارکرهای اختصاصی مرتبط با محورهای کموکاینی، می‌تواند انتخاب بیماران مناسب و پیش‌بینی پاسخ درمانی را بهبود بخشد (۳۷).

در مجموع، آینده پژوهش در زمینه گیرنده‌های کموکاین احتمالاً به سمت طراحی درمان‌های دقیق‌تر، انتخابی‌تر و وابسته به ویژگی‌های مولکولی هر بیماری حرکت خواهد کرد؛ رویکردی که می‌تواند زمینه‌ساز توسعه نسل جدیدی از درمان‌های هدفمند در بیماری‌های التهابی، بدخیمی‌ها و اختلالات ایمنی باشد.

محدودیت‌های مطالعه

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی است. با توجه به ماهیت مروری مقاله، امکان ارزیابی کمی داده‌ها و مقایسه مستقیم نتایج مطالعات مختلف وجود نداشت. همچنین، ناهمگونی مدل‌های آزمایشگاهی و بالینی، پیچیدگی شبکه کموکاین و تفاوت در شرایط بیماری‌ها می‌تواند تفسیر نتایج را محدود کند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

نتیجه‌گیری

گیرنده‌های کموکاین به‌عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های مهاجرت سلولی و پاسخ‌های ایمنی، نقش اساسی در حفظ هموستاز بافتی و پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها ایفا می‌کنند. این گیرنده‌ها علاوه بر هدایت لکوسیت‌ها، در فرآیندهایی مانند التهاب مزمن، رگ‌زایی، پیشرفت تومور، متاستاز و عفونت‌های ویروسی نیز دخالت دارند. همچنین، وجود گیرنده‌های آتیپیک و پدیده سیگنالینگ سوگیرانه نشان می‌دهد که شبکه کموکاین دارای ساختاری پیچیده و چندلایه است که فراتر از یک سیستم ساده شیمی‌جاذب عمل می‌کند.با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در شناخت ساختار و عملکرد گیرنده‌های کموکاین، توسعه درمان‌های مؤثر در این حوزه همچنان با چالش‌هایی مانند همپوشانی عملکرد لیگاندها و گیرنده‌ها، پیچیدگی مسیرهای سیگنالینگ و احتمال بروز عوارض خارج‌هدف مواجه است. با این حال، موفقیت برخی داروها مانند ماراویروک و پلریکسافور نشان می‌دهد که هدف‌گیری انتخابی محورهای کموکاینی می‌تواند به نتایج درمانی ارزشمندی منجر شود.

به نظر می‌رسد آینده درمان‌های مبتنی بر گیرنده‌های کموکاین در توسعه رویکردهای دقیق‌تر و اختصاصی‌تر، از جمله تنظیم انتخابی مسیرهای سیگنالینگ، لیگاندهای آلوستریک، فتوفارماکولوژی و درمان‌های مبتنی بر پزشکی فردمحور نهفته باشد. پیشرفت در این زمینه‌ها می‌تواند افق‌های جدیدی را برای استفاده درمانی از گیرنده‌های کموکاین فراهم سازد.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

References

1. Hughes CE, Nibbs RJ. A guide to chemokines and their receptors. The FEBS journal. 2018;285(16):2944-71.

2. Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. Immunity. 2012;36(5):705-16.

3. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. Immunity. 2000;12(2):121-7.

4. Wang J, Qu C, Xiao P, Liu S, Sun J-P, Ping Y-Q. Progress in structure-based drug development targeting chemokine receptors. Frontiers in pharmacology. 2025;16:1603950.

5. Koper OM, Kamińska J, Sawicki K, Kemona H. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration. Advances in Clinical & Experimental Medicine. 2018;27(6).

6. Schall TJ, Proudfoot AE. Overcoming hurdles in developing successful drugs targeting chemokine receptors. Nature Reviews Immunology. 2011;11(5):355-63.

7. Viola A, Luster AD. Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48(1):171-97.

8. Zacarías NVO, Bemelmans MP, Handel TM, de Visser KE, Heitman LH. Anticancer opportunities at every stage of chemokine function. Trends in pharmacological sciences. 2021;42(11):912-28.

9. Zweemer AJ, Toraskar J, Heitman LH, AP IJ. Bias in chemokine receptor signalling. Trends Immunol. 2014;35(6):243-52.

10. Corbisier J, Galès C, Huszagh A, Parmentier M, Springael JY. Biased signaling at chemokine receptors. The Journal of biological chemistry. 2015;290(15):9542-54.

11. Kayastha K, Zhou Y, Brünle S. Structural perspectives on chemokine receptors. Biochemical Society Transactions. 2024;52(3):1011-24.

12. Lai WY, Mueller A. Latest update on chemokine receptors as therapeutic targets. Biochemical Society Transactions. 2021;49(3):1385-95.

13. Corbisier J, Galès C, Huszagh A, Parmentier M, Springael J-Y. Biased signaling at chemokine receptors. Journal of Biological Chemistry. 2015;290(15):9542-54.

14. Steen A, Larsen O, Thiele S, Rosenkilde MM. Biased and g protein-independent signaling of chemokine receptors. Frontiers in immunology. 2014;5:277.

15. Hauser MA, Schaeuble K, Kindinger I, Impellizzieri D, Krueger WA, Hauck CR, et al. Inflammation-induced CCR7 oligomers form scaffolds to integrate distinct signaling pathways for efficient cell migration. Immunity. 2016;44(1):59-72.

16. Zweemer AJ, Toraskar J, Heitman LH, IJzerman AP. Bias in chemokine receptor signalling. Trends in immunology. 2014;35(6):243-52.

17. Weber M, Blair E, Simpson CV, O'Hara M, Blackburn PE, Rot A, et al. The chemokine receptor D6 constitutively traffics to and from the cell surface to internalize and degrade chemokines. Molecular biology of the cell. 2004;15(5):2492-508.

18. Fra AM, Locati M, Otero K, Sironi M, Signorelli P, Massardi ML, et al. Cutting edge: scavenging of inflammatory CC chemokines by the promiscuous putatively silent chemokine receptor D6. The Journal of Immunology. 2003;170(5):2279-82.

19. Nibbs RJ, Kriehuber E, Ponath PD, Parent D, Qin S, Campbell JD, et al. The β-chemokine receptor D6 is expressed by lymphatic endothelium and a subset of vascular tumors. The American journal of pathology. 2001;158(3):867-77.

20. Madigan J, Freeman DJ, Menzies F, Forrow S, Nelson SM, Young A, et al. Chemokine scavenger D6 is expressed by trophoblasts and aids the survival of mouse embryos transferred into allogeneic recipients. The Journal of Immunology. 2010;184(6):3202-12.

21. Martinez de la Torre Y, Buracchi C, Borroni EM, Dupor J, Bonecchi R, Nebuloni M, et al. Protection against inflammation-and autoantibody-caused fetal loss by the chemokine decoy receptor D6. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104(7):2319-24.

22. Wilson GJ, Hewit KD, Pallas KJ, Cairney CJ, Lee KM, Hansell CA, et al. Atypical chemokine receptor ACKR2 controls branching morphogenesis in the

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

developing mammary gland. Development. 2017;144(1):74-82.

23. Dambly-Chaudière C, Cubedo N, Ghysen A. Control of cell migration in the development of the posterior lateral line: antagonistic interactions between the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7/RDC1. BMC developmental biology. 20.۲۳:(۱)۷;۰۷

24. Boldajipour B, Mahabaleshwar H, Kardash E, Reichman-Fried M, Blaser H, Minina S, et al. Control of chemokine-guided cell migration by ligand sequestration. Cell. 2008;132(3):463-73.

25. Zhu B, Xu D, Deng X, Chen Q, Huang Y, Peng H, et al .CXCL12 enhances human neural progenitor cell survival through a CXCR7-and CXCR4-mediated endocytotic signaling pathway. Stem Cells. 2012;30(11):2571-83.

26. Valentin G, Haas P, Gilmour D. The chemokine SDF1a coordinates tissue migration through the spatially restricted activation of Cxcr7 and Cxcr4b. Current Biology. 2007;17(12):1026-31.

27. Matti C, Salnikov A, Artinger M, D'Agostino G, Kindinger I, Uguccioni M, et al. ACKR4 recruits GRK3 prior to β-arrestins but can scavenge chemokines in the absence of β-arrestins. Frontiers in immunology. 2020;11:720.

28. Ulvmar MH, Werth K, Braun A, Kelay P, Hub E, Eller K, et al. The atypical chemokine receptor CCRL1 shapes functional CCL21 gradients in lymph nodes. Nature immunology. 2014;15(7):623-30.

29. Bryce SA ,Wilson RA, Tiplady EM, Asquith DL, Bromley SK, Luster AD, et al. ACKR4 on stromal cells scavenges CCL19 to enable CCR7-dependent trafficking of APCs from inflamed skin to lymph nodes. The Journal of Immunology. 2016;196(8):3341-53.

30. Lucas B, White AJ ,Ulvmar MH, Nibbs RJ, Sitnik KM, Agace WW, et al. CCRL1/ACKR4 is expressed in key thymic microenvironments but is dispensable for T lymphopoiesis at steady state in adult mice. European journal of immunology. 2015;45(2):574-83.

31. Bussmann J, Raz E. Chemokine-guided cell migration and motility in zebrafish development. The EMBO journal. 2015;34(10):1309-18.

32. Donà E, Barry JD, Valentin G, Quirin C, Khmelinskii A, Kunze A, et al. Directional tissue migration through a self-generated chemokine gradient .Nature. 2013;503(7475):285-9.

33. Malet-Engra G, Yu W, Oldani A, Rey-Barroso J, Gov NS, Scita G, et al. Collective cell motility promotes chemotactic prowess and resistance to chemorepulsion. Current Biology. 2015;25(2):242-50.

34. Elemam NM, Hannawi S ,Maghazachi AA. Role of chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. ImmunoTargets and therapy. 2020:43-56.

35. Dhaiban S, Al-Ani M, Elemam NM, Maghazachi AA. Targeting Chemokines and Chemokine Receptors in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Journal of inflammation research. 2020;13:619-33.

36. Xu J, Li JQ, Chen QL, Shestakova EA, Misyurin VA, Pokrovsky VS, et al. Advances in Research on the Effects and Mechanisms of Chemokines and Their Receptors in Cancer. Front Pharmacol. 2022;13:920779.

37. Lai WY, Mueller A. Latest update on chemokine receptors as therapeutic targets. Biochem Soc Trans. 2021;49(3):1385-95.

38. Bérenger S, Adamska JM, Deflorian F, de Graaf C, Palmer CB, Szpakowska M, et al. Design, Synthesis and Pharmacological Characterization of the First Photoswitchable Small-Molecule Agonist for the Atypical Chemokine Receptor 3. ACS omega. 2025;10(8):8675-86.

39. Wang J, Qu C, Xiao P, Liu S, Sun JP, Ping YQ. Progress in structure-based drug development targeting chemokine receptors. Front Pharmacol. 240. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005;49(11):4721-32.

41. Keating GM. Plerixafor: a review of its use in stem-cell mobilization in patients with lymphoma or multiple myeloma .Drugs. 2011;71(12):1623-47.

42. Crees ZD, Rettig MP, Jayasinghe RG, Stockerl-Goldstein K, Larson SM, Arpad I, et al. Motixafortide

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]

and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma: a randomized phase 3 trial. Nature medicine. 2023;29(4):869-79.

43. Ghobrial IM, Liu C-J, Redd RA, Perez RP, Baz R, Zavidij O, et al. A phase Ib/II trial of the first-in-class anti-CXCR4 antibody ulocuplumab in combination with lenalidomide or bortezomib plus dexamethasone in relapsed multiple myeloma. Clinical Cancer Research. 2020;26(2):344-53.

44. Rueda A, Serna N, Mangues R, Villaverde A, Unzueta U. Targeting the chemokine receptor CXCR4 for cancer therapies. Biomarker research. 2025;13(1):68.

45. Zhang T, Sun J, Li J, Zhao Y, Zhang T, Yang R, et al. Safety and efficacy profile of mogamulizumab (Poteligeo) in the treatment of cancers: an update evidence from 14 studies. BMC cancer. 2021;21(1):618.

46. Moser B. Chemokine Receptor-Targeted Therapies: Special Case for CCR8. Cancers (Basel). 2022;14(3).

47. O'Hara DV, Bassi A, Wilcox A, Jha V, Rathore V, D'Cruz S, et al. Combination of the chemokine receptor type 2 (CCR2) antagonist DMX-200 and candesartan for COVID-19: a randomised controlled trial. BMJ open. 2024;14(10):e08179.

48. Grierson PM, Wolf C, Suresh R, Wang-Gillam A, Tan BR, Ratner L, et al. Neoadjuvant BMS-813160, nivolumab, gemcitabine, and nab-paclitaxel for patients with pancreatic cancer. Clinical Cancer Research. 2025;31(17):3644-51.

49. Schott AF, Goldstein LJ, Cristofanilli M, Ruffini PA, McCanna S, Reuben JM, et al. Phase Ib pilot study to evaluate reparixin in combination with weekly paclitaxel in patients with HER-2–negative metastatic breast cancer. Clinical Cancer Research. 2017;23(18):5358-65.

50. Armstrong AJ, Geva R, Chung HC, Lemech C, Miller Jr WH, Hansen AR, et al. CXCR2 antagonist navarixin in combination with pembrolizumab in select advanced solid tumors: a phase 2 randomized trial. Investigational New Drugs. 2024;42(1):145-59.

51. Xie Y, Kuang W, Wang D, Yuan K, Yang P. Expanding role of CXCR2 and therapeutic potential of CXCR2 antagonists in inflammatory diseases and cancers. European Journal of Medicinal Chemistry. 2023;250:115175.

52. Pfersdorf F, Romanazzi L, Rosenkilde MM, Gustavsson M. Regulation of the chemokine receptors CXCR4 and ACKR3 by receptor activity-modifying proteins. Journal of Biological Chemistry. 2025;301(1).

53. Bachelerie F, Ben-Baruch A, Burkhardt AM, Combadiere C, Farber JM, Graham GJ, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [corrected]. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors. Pharmacological reviews. 2014;66(1):1-79.

54. Ortiz Zacarías NV, Bemelmans MP, Handel TM, de Visser KE, Heitman LH. Anticancer opportunities at every stage of chemokine function. Trends Pharmacol Sci. 2021;42(11):912-28.

55. Do HTT, Lee CH, Cho J. Chemokines and their receptors: multifaceted roles in cancer progression and potential value as cancer prognostic markers. Cancers. 2020;12(2):287.

56. Schall TJ, Proudfoot AE. Overcoming hurdles in developing successful drugs targeting chemokine receptors. Nature reviews Immunology. 2011;11(5):355-63.

57. Horuk R. Chemokine receptor antagonists: overcoming developmental hurdles. Nature reviews Drug discovery. 2009;8(1):23-33.

58. Comerford I, McColl SR. Atypical chemokine receptors in the immune system. Nature Reviews Immunology. 2024;24(10):753-69.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-08]