

CMKLR1在乳腺癌中的表达及临床意义

项啸峰^{1,2}, 刘爽², 周洁², 王正²

¹扬州大学医学院研究生院, 江苏 扬州

²扬州大学附属医院病理科, 江苏 扬州

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月28日; 发布日期: 2025年6月6日

摘要

目的: 分析CMKLR1在乳腺癌组织的表达情况, 探索其在乳腺癌不同分子分型之间的表达差异, 及CMKLR1的表达与临床病理特征之间的关联性, 为乳腺癌的发生发展、预后及诊疗提供新的思路。方法: 利用不同数据库分析趋化因子样受体1 (Chemerin Chemokine-Like Receptor 1, CMKLR1)在乳腺癌中的表达情况。收集2022~2024年扬州大学附属医院确诊的80例乳腺癌及20例正常乳腺组织标本, 乳腺癌不同分子分型各20例。运用免疫组织化学染色检测CMKLR1蛋白表达水平, 并分析乳腺癌与正常组织间, 不同分子分型乳腺癌之间的表达差异及CMKLR1蛋白表达与患者临床病理学特征之间的相关性。结果: scCancerExplorer数据库分析显示, CMKLR1在乳腺癌组织中的表达明显低于正常乳腺组织; Kaplan-Meier Plotter数据库生存预测显示, CMKLR1低表达的乳腺癌患者总生存期明显缩短; UALCAN数据库分析显示, CMKLR1与乳腺癌TNM分期密切相关。免疫组化结果显示: CMKLR1主要以细胞核着色为主, 癌组织中的表达明显低于正常组织, 差异具有统计学意义($P < 0.001$), 而不同分子分型中, 在管腔A型与基底样型间存在明显表达差异(基底样型表达更低, $P < 0.01$), 其他分型之间并无明显表达差异。乳腺癌不同的临床病理特征中, CMKLR1低表达与肿瘤病理分级高(3级)和瘤体较大($>2\text{ cm}$)有相关性($P < 0.01$), 与年龄、TNM分期及淋巴结转移情况无明显关联。结论: CMKLR1在乳腺癌中的表达下调, CMKLR1表达水平与乳腺癌分子分型、病理分级、肿瘤大小相关。CMKLR1对乳腺癌的诊断和预后具有一定辅助诊断价值。

关键词

乳腺癌, CMKLR1, 肿瘤标记物, 临床病理特征

Expression and Clinical Significance of CMKLR1 in Breast Cancer

Xiaofeng Xiang^{1,2}, Shuang Liu², Jie Zhou², Zheng Wang²

¹Graduate School of Medical College, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

²Department of Pathology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

Received: May 5th, 2025; accepted: May 28th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

文章引用: 项啸峰, 刘爽, 周洁, 王正. CMKLR1 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 400-407.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561739

Abstract

Objective: To analyze the expression of CMKLR1 in breast cancer tissues, explore the expression differences among different molecular subtypes of breast cancer, and the correlation between the expression of CMKLR1 and clinicopathological characteristics, so as to provide new ideas for the occurrence, development, prognosis, diagnosis and treatment of breast cancer. **Method:** The expression of Chemerin Chemokine-Like Receptor 1 (CMKLR1) in breast cancer was analyzed using different databases. Eighty cases of breast cancer and 20 cases of normal breast tissue specimens diagnosed in the Affiliated Hospital of Yangzhou University from 2022 to 2024 were collected, with 20 cases of different molecular classifications of breast cancer each. The expression level of CMKLR1 protein was detected by immunohistochemical staining, and the expression differences between breast cancer and normal tissues, among different molecular subtypes of breast cancer, and the correlation between the expression of CMKLR1 protein and the clinicopathological characteristics of patients were analyzed. **Result:** The analysis of the scCancerExplorer database showed that the expression of CMKLR1 in breast cancer tissues was significantly lower than that in normal breast tissues. Survival prediction in the Kaplan-Meier Plotter database showed that the overall survival period of breast cancer patients with low expression of CMKLR1 was significantly shortened. Analysis of the UALCAN database shows that CMKLR1 is closely related to the TNM stage of breast cancer. The immunohistochemical results show: CMKLR1 is mainly characterized by nuclear staining. The expression rate in cancer tissues is significantly lower than that in normal tissues, and the difference is statistically significant ($P < 0.001$). Among different molecular subtypes, there is a significant expression difference between luminal type A and basal-like type (the expression in basal-like type is even lower, $P < 0.01$), while there is no significant expression difference among other subtypes. Among the different clinicopathological characteristics of breast cancer, the low expression of CMKLR1 was correlated with a high tumor pathological grade (grade 3) and a larger tumor size (>2 cm) ($P < 0.01$), but had no significant association with age, TNM stage and lymph node metastasis. **Conclusion:** The expression of CMKLR1 is downregulated in breast cancer, and the expression level of CMKLR1 is related to the molecular typing, pathological grade and tumor size of breast cancer. CMKLR1 has certain auxiliary diagnostic value for the diagnosis and prognosis of breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, CMKLR1, Tumor Marker, Clinicopathological Features

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌作为女性高发病率恶性肿瘤之一，由于全球范围患病人数正在不断增加，疾病负担日益增重[1][2]。据 GLOBOCAN 2022 估计，2022 年全球乳腺癌新发和死亡病例数分别为 229.7 万和 66.6 万，其中中国病例分别占 15.6% 和 11.3%。2018 年中国肿瘤登记数据显示，乳腺癌居中国女性恶性肿瘤发病谱第 2 位，主要恶性肿瘤死亡顺位第 5 位[3]。目前已有的研究中，存在明确证据表明肥胖与乳腺癌发病息息相关，具体机制可能是肥胖者白色脂肪组织含量增加，改变内分泌代谢促进机体分泌如脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子 α (Tumour Necrosis Factor-Alpha, TNF- α)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 等多种物质，介导体内发生胰岛素抵抗、雌激素分泌增加、炎症因子及脂肪因子的水平等改变，激活多条信号通路，从而影响肿瘤的进展和转移[4][5]。CMKLR1 是

一种对脂肪因子趋化素起应答作用的趋化因子 G 蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptor, GPR), 一般在先天免疫细胞中高表达。趋化素与 CMKLR1 受体结合, 能对相应钙离子信号通路和糖类的摄取利用进行调控, 促进炎症因子的释放与胰岛素抵抗的发生; 亦可诱导内皮细胞增殖, 促进肿瘤新生血管丛形成, 在肿瘤细胞生长增殖中占有一定地位[6] [7]。本研究将通过数据库分析 CMKLR1 在乳腺癌中的表达与预后情况, 通过免疫组化染色观察 CMKLR1 在乳腺癌中的表达情况, 探讨其与分子分型、临床病理特征之间的关系, 为乳腺癌的发生发展、预后及诊疗提供新的思路。

2. 材料与方法

2.1. 临床资料

收集 2022~2024 年扬州大学附属医院手术切除确诊的乳腺癌及正常乳腺标本, 共计 100 例。实验组, 乳腺癌 Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 过表达型与基底样型四种分子分型各 20 例, 共计 80 例。对照组 20 例, 均为正常/接近正常的乳腺组织。实验组年龄分布: 年龄区段在 30~90 岁, 中位年龄为 60 岁。乳腺癌组织学分级(分化程度): 1~2 级(高-中分化)共 33 例; 3 级(低分化) 47 例。淋巴结转移: 转移 19 例, 未转移 61 例; TNM 分期: I 期 40 例、II 期 30 例、III 期 10 例。所有病理诊断结果及分型均经 2 名高级职称医师独立复审, 结果一致。本研究获得扬州大学附属医院伦理委员会批准, 伦理审批意见号: 2024-YKL11-(K02)。

2.2. 免疫组化检测

手术切除标本经 10%甲醛溶液充分固定后取材, 再脱水、石蜡包埋、切片、染色后于光镜观察结果。免疫组化染色采用 SP 染色法, 切片厚度定为 4 μm , 在进行热脱蜡处理后, 使其于柠檬酸盐缓冲液(PH = 6.0)环境下经高压蒸汽法进行抗原热修复, 而后避光室温冷却 10 min, PBS 冲洗后滴加一抗 CMKLR1 (1:100), 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。第二天取出 PBS 冲洗后滴加二抗(羊抗鼠 IgG-HPR)避光室温孵育 60 min, 经 PBS 冲洗后加 DAB 显色(镜下控制显色时间, 有阳性终止显色), 再经苏木精复染后脱水、透明、封片。CMKLR1 抗体试剂购于 Abcam 公司, 其余试剂均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

2.3. 结果判定

所有病理诊断结果及分型均经 2 名高级职称医师独立复审, 结果一致。CMKLR1 在乳腺上皮细胞中的染色主要位于细胞核, 根据细胞核染色强度和阳性细胞百分比分别计分。染色强度判定标准为: 无着色计 0 分, 弱着色(浅黄色)计 1 分, 中等强度着色(棕黄色)计 2 分, 强着色(棕褐色)计 3 分。阳性细胞百分比判定标准为: 阳性细胞百分比 < 10%计 0 分, 10%~30%计 1 分, 30%~50%计 2 分, >50%计 3 分。两项得分之和为最终评分, 评分 0~2 分为阴性表达, 3~6 分为阳性表达。

2.4. 统计学方法

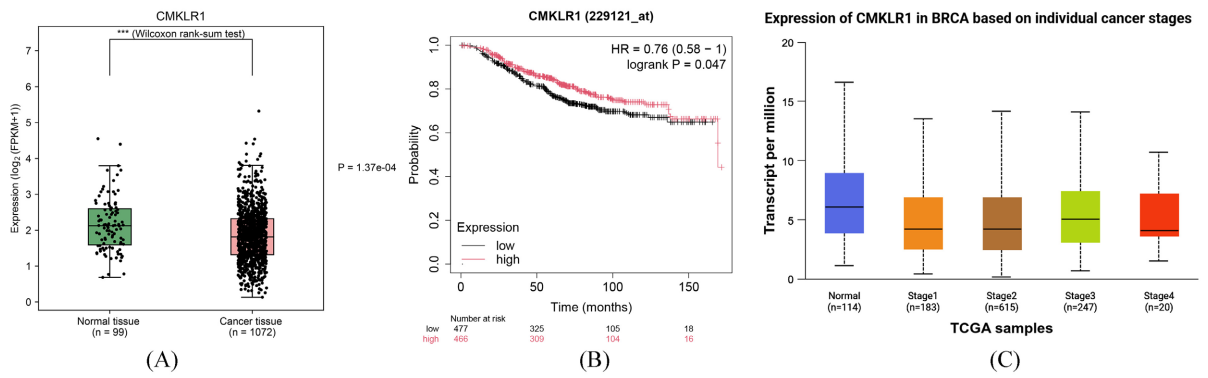
此次研究数据均使用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。样本中观察对象作为分类变量, 将实验组与对照组、实验组内各分子分型之间、及实验组与临床特征之间以四联表卡方检验比较表达相关性, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. CMKLR1 在乳腺癌组织中表达水平的预测分析

scCancerExplorer 数据库分析显示, CMKLR1 在乳腺癌组织中的表达明显低于正常乳腺组织(图 1(A))

($P < 0.001$); Kaplan-Meier Plotter 数据库生存预测显示, CMKLR1 低表达的乳腺癌患者总生存期明显缩短 (图 1(B)) (HR 值为 0.76, $P < 0.05$); UALCAN 数据库分析显示, CMKLR1 与乳腺癌 TNM 分期密切相关 (图 1(C))。

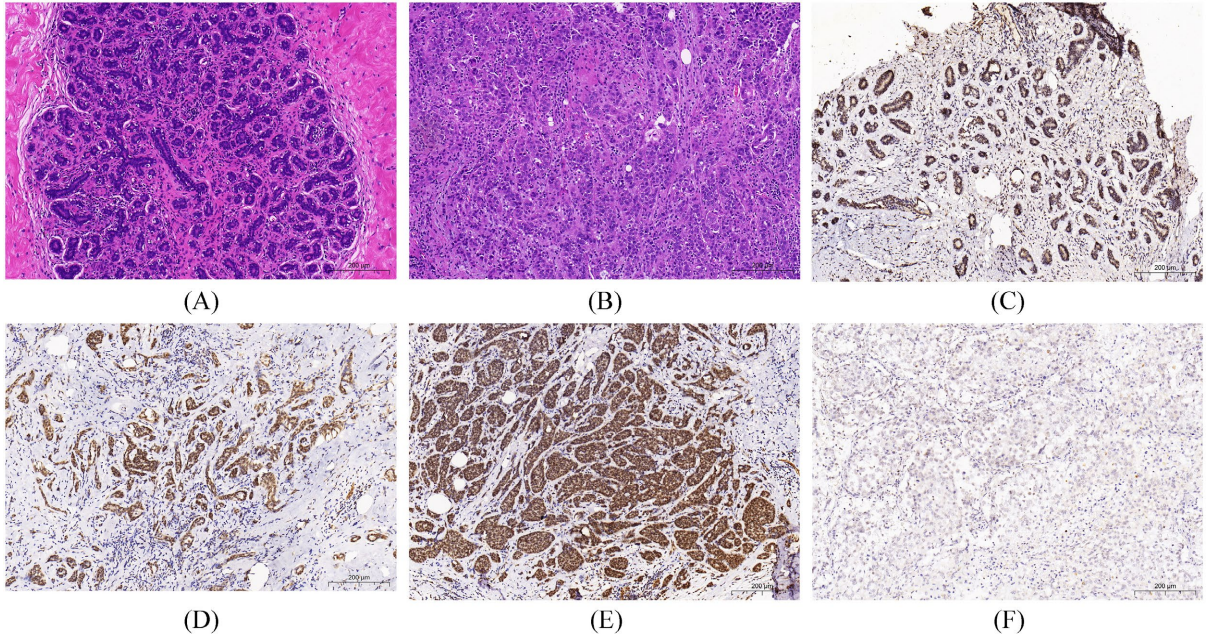


注: (A) CMKLR1 在乳腺癌组织和癌旁正常乳腺组织中的表达; (B) CMKLR1 表达与乳腺癌患者预后的关系; (C) CMKLR1 表达与乳腺癌 TNM 分期的关系。

Figure 1. Bioinformatics analysis results of CMKLR1

图 1. CMKLR1 的生信分析结果

3.2. CMKLR1 在乳腺癌及正常组织中的表达情况



注: (A) 正常乳腺组织 HE。(B) 乳腺癌组织 HE。(C) 正常乳腺组织 CMKLR1 免疫组化阳性表达。(D) 乳腺癌 1 级 CMKLR1 免疫组化阳性表达。(E) 乳腺癌 2 级 CMKLR1 免疫组化阳性表达。(F) 乳腺癌 3 级 CMKLR1 免疫组化阴性表达。所有图片均为 200×镜下。

Figure 2. HE images and CMKLR1 immunohistochemical images of normal breast tissue and breast cancer tissue

图 2. 正常乳腺组织及乳腺癌组织 HE 与 CMKLR1 免疫组化图片

CMKLR1 在正常乳腺组织(图 2(A)、图 2(C))及乳腺癌组织(图 2(B)、图 2(D)、图 2(E)、图 2(F))的染色结果显示, CMKLR1 主要表达于细胞核, 染色强度呈浅黄色、棕黄色或棕褐色, 其中大部分呈现棕黄

色及以上强度。实验组中各分型表达情况如下：管腔 A 型阳性表达 12 例，阴性 8 例(阳性表达率 60%，12/20)；管腔 B 型阳性表达 10 例，阴性 10 例(阳性表达率 50%，10/20)；Her-2 过表达型阳性表达 7 例，阴性 13 例(阳性表达率 35%，7/20)；三阴性型阳性表达 4 例，阴性表达 16 例(阳性表达率 20%，4/20)。而对照组 20 例正常乳腺组织内均呈现核阳性，染色强度皆棕褐色，最终计分后为 20 例全部阳性表达。实验组总体阳性表达率为 41.25% (33/80)，对照组总体阳性表达率为 100% (20/20)，统计学分析发现乳腺癌中 CMKLR1 表达相比正常组织下降，差异具有统计学意义($P < 0.001$ ，表 1)。

Table 1. Expression of CMKLR1 in breast cancer and normal tissues
表 1. CMKLR1 在乳腺癌与正常组织的表达

样本	CMKLR1		P 值(Fisher 精确概率法)
	阳性	阴性	
对照组	20	0	<0.001
实验组	33	47	

3.3. CMKLR1 在不同乳腺癌分子分型中的表达情况

CMKLR1 在乳腺癌 Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 过表达型与基底样型四种分子分型中的表达水平逐渐降低。不同乳腺癌分子分型中，luminal A 型与基底样型之间的表达存在表达差异($P < 0.05$)，其余各组之间的表达无统计学差异($P \geq 0.05$) (见表 2)。

Table 2. Expression of CMKLR1 in different molecular types of breast cancer (n = 40)
表 2. CMKLR1 在不同分子分型乳腺癌中的表达情况(n = 40)

分型分组	CMKLR1		P 值(Fisher 精确概率法)
	阳性	阴性	
管腔 A 型	12	8	0.751
管腔 B 型	10	10	
管腔 A 型	12	8	
Her-2 过表达型	7	13	0.751
管腔 A 型	12	8	
基底样型	4	16	
管腔 B 型	10	10	0.751
Her-2 过表达型	7	13	
管腔 B 型	10	10	
基底样型	4	16	0.751
Her-2 过表达型	7	13	
基底样型	4	16	

3.4. CMKLR1 的表达与相关临床病理特征之间的关系

统计学结果分析显示 CMKLR1 在肿瘤组织的表达与患者年龄($P = 0.711$)、TNM 分期($P = 0.820$)及淋巴结转移($P = 0.248$)均无关，差异无统计学意义；而与肿块大小($P = 0.016$)、病理分级($P = 0.001$)有较强相关性，差异有统计学意义(表 3)。

Table 3. Correlation between CMKLR1 expression in tumor tissue and clinical features of breast cancer patients (n = number of patients)**表 3.** CMKLR1 于肿瘤组织表达与乳腺癌患者临床特征相关性(n = 人数)

临床病理特征	人数	CMKLR2		χ^2	P 值
		阳性	阴性		
年龄(岁)					
<55	48	19 (19.8)	29 (28.2)	0.138	0.711
≥55	32	14 (13.2)	18 (18.8)		
病理分级					
1~2 级(高 - 中分化)	33	24 (13.6)	9 (19.4)	22.965	0.001
3 级 (低分化)	47	9 (19.4)	38 (27.6)		
肿瘤大小					
T1a~T1c (0.5~2 cm)	48	25 (19.8)	23 (28.2)	5.811	0.016
T2~T3 (>2 cm)	32	8 (13.2)	24 (18.8)		
TNM 分期					
I	40	17 (16.5)	23 (23.5)	0.301	0.820
II~III	40	16 (16.5)	24 (23.5)		
淋巴结转移					
阳性	19	10 (7.8)	9 (11.2)	1.332	0.348
阴性	61	23 (25.2)	38 (35.8)		

4. 讨论

乳腺癌仍然是国内女性面临的高发生率、高致死性的恶性肿瘤，在发生发展过程中涉及许多生物与环境因素，主要有(1) 异常的表现遗传学修饰：乳腺癌的发生中存在 DNA 的甲基化与组蛋白修饰，方式如 5-甲基化胞嘧啶(5 mC)，主要发生于 CpG 位点，并将下调相关抑癌基因表达而发挥致癌效应[8]。(2) 理化环境因素：有机磷酸酯类物质的环境暴露可以改变生殖内分泌水平并增加乳腺癌的发生风险[9]。(3) 内分泌水平：雌激素信号与激素依赖性乳腺癌(雌激素和孕激素受体阳性)密切相关，占肿瘤的三分之二[10]。(4) 肥胖：高 BMI 指数基础下脂肪因子调控引起炎症信号通路改变经过研究证实对乳腺癌的发生有促进影响的[4] [5]。基于以上因素，首先运用生物信息学方法筛选选取脂肪因子趋化素的 CMKLR1 受体作为目标基因。scCancerExplorer 数据库分析显示，CMKLR1 在乳腺癌组织中的表达明显低于正常乳腺组织；Kaplan-Meier Plotter 数据库生存预测显示，CMKLR1 低表达的乳腺癌患者总生存期明显缩短；UALCAN 数据库分析显示，CMKLR1 与乳腺癌 TNM 分期密切相关。

趋化素蛋白作为炎症活性蛋白，是树突状细胞及巨噬细胞的趋化剂，对脂肪细胞的生成与代谢具有调节作用，于体内作为脂肪因子发挥效应。趋化素蛋白在体内有抗炎和促炎的双重作用，对于癌症也既有促进亦有抑制，与不同亚型和实际结合受体类型相关[11]。对于 CMKLR1 受体，与趋化素蛋白结合将通过 GI 类 G 蛋白使钙离子在体内浓度上升降低环 AMP (Cycli Cadenosine Onophosphate, cAMP)水平，诱导 p42-p44 MAP 激酶磷酸化；除此之外，其结合可以募集 β -arrestin 1 and 2 (β -阻滞蛋白 1/2)，借由信号通路影响肿瘤微环境；还可以通过 RhoA 和 RhoA 相关蛋白激酶依赖通路激活转录调节因子血清反应因子，作为转录因子其在肿瘤进展中起重要作用[12]。

在各种不同类型肿瘤中, CMKLR1 以促进肿瘤发展或相反的身份参与相关的具体调节之中。如在结肠癌中, 肿瘤组织 CMKLR1 的增加将诱导 VEGF 及基质金属蛋白酶等因子表达上调并通过 Akt 信号通路刺激内皮细胞的迁移发挥促血管生成进而促进肿瘤的侵袭进展[13]。透明细胞肾细胞癌(Clear Cell renal Cell Carcinoma, ccRCC)中存在过度的脂质积累, 从而保护细胞免受应激并促进肿瘤生长, CMKLR1 及 GPR 受体的抑制均能诱导多种形式的细胞死亡, 从而显著阻碍 ccRCC 生长[14]。回顾既往研究, 在乳腺癌及另外几种癌症(包括黑色素瘤和肝细胞癌等)中均存在趋化素(趋化素)的下调。趋化素依赖性抑制肿瘤中, 只有在体内自然杀伤细胞及 CD8⁺ 的 T 细胞的先天免疫系统中趋化素与 CMKLR1 受体的结合可以防止肿瘤细胞进行免疫逃避, 在体外并不能发挥作用, 表明这两类细胞是趋化素依赖性抑制 EMT6 肿瘤生长所必需的。故 CMKLR1 的表达下降将减少炎症因子(如肿瘤坏死因子- α)释放, 并减少肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)中的先天免疫招募使肿瘤细胞避开免疫杀伤进行增殖、侵袭。这也提示 CMKLR1 的上述免疫招募方式可作为乳腺癌潜在的免疫治疗策略[15] [16]。为进一步验证 CMKLR1 在乳腺癌组织中的表达情况及其与乳腺癌分子分型的相关性, 本研究收集了 100 例乳腺癌组织及正常乳腺组织, 运用免疫组化方法检测 CMKLR1 的表达。结果显示乳腺癌组织中 CMKLR1 的表达率明显低于正常组织($P < 0.001$), CMKLR1 在 Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 过表达型与基底样型四种分子分型中的表达水平逐渐降低, 其中在 Luminal A 型与基底样型间存在明显表达差异(基底样型表达更低, $P < 0.01$), 提示随着乳腺的恶性程度增高, 其表达水平下降, 这与在肝癌及黑色素瘤中的研究一致[17][18]。乳腺癌不同的临床病理特征中, CMKLR1 低表达与病理分级高(3 级)和瘤体较大(>2 cm)有相关性($P < 0.01$), 与年龄、TNM 分期及淋巴结转移情况无明显关联, 提示一定的预后价值。UALCAN 数据库分析显示, CMKLR1 与乳腺癌 TNM 分期密切相关, 本研究结果未提示 CMKLR1 与乳腺癌 TNM 分期存在相关性, 只提示 CMKLR1 与肿瘤大小即 TNM 分期中的 T 有相关性, 可能与本研究纳入的样本量较少有关。

综上所述, CMKLR1 在乳腺癌的表达降低, 随着分子分型恶性程度的增高其表达水平逐渐降低, 且在 Luminal A 型与基底样型间存在明显差异, 表明 CMKLR1 在乳腺癌的进展中总体表现为抑癌效应, 具有潜在的靶向治疗的研究价值。同时 CMKLR1 低表达与病理分级高(3 级)和瘤体较大(>2 cm)有明显相关性, 提示 CMKLR1 与预后相关。但本次研究样本数量较少, 并未排除可能存在的其他影响因素, 且未研究与其他免疫标记物是否存在相互作用, 统计结果具有局限性。CMKLR1 在乳腺癌中表达水平下降背后的分子通路、调控机制, 以及是否存在其他的生物学效应有待下一步动物、细胞实验等机制研究加以补充。

参考文献

- [1] Li, M., Wang, H., Qu, N., Piao, H. and Zhu, B. (2024) Breast Cancer Screening and Early Diagnosis in China: A Systematic Review and Meta-Analysis on 10.72 Million Women. *BMC Women's Health*, **24**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-02924-4>
- [2] Farkas, A.H. and Nattinger, A.B. (2023) Breast Cancer Screening and Prevention. *Annals of Internal Medicine*, **176**, ITC161-ITC176. <https://doi.org/10.7326/aitc202311210>
- [3] 周心怡, 王鑫, 李燕婕, 等. 中国女性乳腺癌疾病负担与经济负担: 系统整合分析[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(9): 1185-1196.
- [4] 吕艳丽. 肥胖与乳腺癌发病风险的相关性研究进展[J]. 灾害医学与救援(电子版), 2016, 5(3): 189-192.
- [5] 王金秀, 毛大华, 杨森果, 等. 肥胖与乳腺癌发生、发展相关性研究进展[J]. 安徽医药, 2024, 28(5): 865-870.
- [6] Zhang, X., Wei, T., Cheng, M.H., Chen, S., Ambrosius, C.K., Czerniak, A.S., *et al.* (2023) Structural Basis of G Protein-Coupled Receptor CMKLR1 Activation and Signaling Induced by a Chemerin-Derived Agonist. *PLOS Biology*, **21**, e3002188. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002188>
- [7] 丁巍. CMKLR1 通过 Wnt/ β -catenin 通路介导子宫内膜癌发生发展的研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020.

-
- [8] 曹艳妮. 人类乳腺癌中 DNA 甲基化及组蛋白修饰与基因表达的相关研究[D]: [博士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2022.
- [9] 高杜特. 有机磷酸酯类污染物暴露浓度与乳腺癌关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [10] Clusan, L., Ferrière, F., Flouriot, G. and Pakdel, F. (2023) A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6834. <https://doi.org/10.3390/ijms24076834>
- [11] 邱杭, 朱晓娟, 佟天天, 等. 趋化素蛋白与相关疾病研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(6): 638-643.
- [12] Treeck, O., Buechler, C. and Ortmann, O. (2019) Chemerin and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3750. <https://doi.org/10.3390/ijms20153750>
- [13] Kiczmer, P., Mielcarska, S., Chrabańska, M., Dawidowicz, M., Kula, A., Rynkiewicz, M., *et al.* (2021) The Concentration of CMKLR1 Expression on Clinicopathological Parameters of Colorectal Cancer: A Preliminary Study. *Medicina*, **57**, Article 1299. <https://doi.org/10.3390/medicina57121299>
- [14] Wang, D., Mahmud, I., Thakur, V.S., Tan, S.K., Isom, D.G., Lombard, D.B., *et al.* (2024) GPR1 and CMKLR1 Control Lipid Metabolism to Support the Development of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Research*, **84**, 2141-2154. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-2926>
- [15] Fischer, T.F., Czerniak, A.S., Weiß, T., Zellmann, T., Zielke, L., Els-Heindl, S., *et al.* (2021) Cyclic Derivatives of the Chemerin C-Terminus as Metabolically Stable Agonists at the Chemokine-Like Receptor 1 for Cancer Treatment. *Cancers*, **13**, Article 3788. <https://doi.org/10.3390/cancers13153788>
- [16] Pachynski, R.K., Wang, P., Salazar, N., Zheng, Y., Nease, L., Rosalez, J., *et al.* (2019) Chemerin Suppresses Breast Cancer Growth by Recruiting Immune Effector Cells into the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 983. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00983>
- [17] Li, J., Yin, H., Guan, D., Zhao, J., Feng, Y., Deng, Y., *et al.* (2018) Chemerin Suppresses Hepatocellular Carcinoma Metastasis through Cmkrl1-Pten-Akt Axis. *British Journal of Cancer*, **118**, 1337-1348. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0077-y>
- [18] Song, Y., Yin, W., Dan, Y., Sheng, J., Zeng, Y. and He, R. (2019) Chemerin Partly Mediates Tumor-Inhibitory Effect of All-Trans Retinoic Acid via CMKLR1-Dependent Natural Killer Cell Recruitment. *Immunology*, **157**, 248-256. <https://doi.org/10.1111/imm.13065>