

GPR182生物学功能与临床转化应用的研究进展

任远嘉¹, 贺颖², 姚林华³

¹湖州师范学院医学院(护理学院), 浙江 湖州

²湖州师范学院附属第一人民医院中心实验室, 浙江 湖州

³湖州师范学院附属第一人民医院消化内科, 浙江 湖州

收稿日期: 2026年1月10日; 录用日期: 2026年2月4日; 发布日期: 2026年2月11日

摘要

G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)家族是人体中数量最庞大的膜蛋白家族, 在调控多种生理病理过程中发挥重要作用, 也是重要的药物靶点类别。G蛋白偶联受体182 (G protein-coupled receptor 182, GPR182)作为一种新型非典型趋化因子受体(atypical chemokine receptor, ACKR), 主要表达于血管内皮细胞、肝脏窦状内皮细胞等, 通过糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)结合基序识别并结合趋化因子, 依赖 β -arrestin (β -抑制蛋白)和G蛋白偶联受体激酶(g protein-coupled receptor kinase, GRK)的协同作用, 参与配体的结合与清除; 通过与C-X-C趋化因子受体4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)竞争性结合C-X-C趋化因子配体12 (C-X-C chemokine motif ligand 12, CXCL12)调控CXCL12-CXCR4轴信号传导。生理状态下, GPR182可以在血管生成中发挥负向调控作用, 参与胚胎血管发育与造血稳态维持; 病理状态下, GPR182在肝细胞癌中的表达水平显著下降, 且与患者预后相关。本文重点围绕GPR182的生物学功能及信号传导机制展开详细论述, 探讨了GPR182的临床转化前景, 为GPR182的相关基础研究和临床转化应用提供精确参考。

关键词

G蛋白偶联受体182, β -Arrestin, 非典型趋化因子受体, G蛋白偶联受体, G蛋白偶联受体激酶

Research Progress on the Biological Functions and Clinical Translational Applications of GPR182

Yuanjia Ren¹, Ying He², Linhua Yao³

¹School of Medicine (School of Nursing), Huzhou University, Huzhou Zhejiang

²Central Laboratory, Huzhou First People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Huzhou University, Huzhou Zhejiang

文章引用: 任远嘉, 贺颖, 姚林华. GPR182 生物学功能与临床转化应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2280-2287. DOI: 10.12677/acm.2026.162629

³Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Huzhou University, Huzhou Zhejiang

Received: January 10, 2026; accepted: February 4, 2026; published: February 11, 2026

Abstract

G protein-coupled receptors (GPCRs) constitute the largest family of membrane proteins in the human body, playing crucial roles in regulating a variety of physiological and pathological processes, and are also an important class of drug targets. G protein-coupled receptor 182 (GPR182), a novel atypical chemokine receptor (ACKR), is mainly expressed in vascular endothelial cells, hepatic sinusoidal endothelial cells, etc. It recognizes and binds chemokines through its glycosaminoglycan (GAG)-binding motif, and participates in ligand binding and clearance depending on the synergistic effect of β -arrestin and G protein-coupled receptor kinase (GRK). Additionally, GPR182 regulates the signaling of the C-X-C chemokine motif ligand 12 (CXCL12)-C-X-C chemokine receptor 4 (CXCR4) axis by competitively binding to CXCL12 with CXCR4. Under physiological conditions, GPR182 exerts a negative regulatory role in angiogenesis and is involved in embryonic vascular development and the maintenance of hematopoietic homeostasis. Under pathological conditions, its expression is significantly downregulated in hepatocellular carcinoma (HCC) and is associated with patient prognosis. This review focuses on the detailed discussion of the biological functions and signaling mechanisms of GPR182, explores its clinical translational prospects, and provides an accurate reference for basic research and clinical translational applications related to GPR182.

Keywords

G Protein-Coupled Receptor 182, β -Arrestin, Atypical Chemokine Receptor, G Protein-Coupled Receptor, G Protein-Coupled Receptor Kinase

Copyright © 2026 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

G 蛋白偶联受体(GPCR)家族是人体中最庞大且最多样化的细胞表面膜蛋白受体家族, 它们都包含由七段跨膜螺旋结构域、胞外 N 端、胞内 C 端、三条胞内环和三条胞外环连接而成的结构框架, 参与调控血管发育、免疫应答及新陈代谢等几乎全部生理过程[1] [2]。GPCRs 根据结构和功能上的不同, 可以分为 A 类(视紫红质样受体, 是比例最大且研究最广泛的一类)、B 类(又分为分泌素样与黏附型受体两类)、C 类(谷氨酸受体)、D 类(真菌交配信息素受体)、E 类(环腺苷酸受体)及 F 类(由卷曲受体和平滑受体组成)[3]。目前 GPCRs 靶向药物约占所有获批药物的 36%, 共涉及 516 种, 是获批药物中最大的膜受体家族之一[4]。尽管 GPCRs 具有重要的生理和药理作用, 仍有超过 100 种 GPCRs 因其内源性配体及生物学功能未被明确, 被称为孤儿受体[5]。

ACKRs 是 GPCR 家族中一类特殊的趋化因子受体亚群, 主要通过偶联 β -arrestin 信号传导通路, 结合并清除趋化因子调控其生物利用度与浓度梯度, 参与免疫调控及相关生理病理过程[6]-[8]。ACKRs 目前已经确认的有四个成员, 分别是 ACKR1-4, 它们在血管生成、免疫细胞迁移和肿瘤免疫等过程中发挥

重要作用[7] [9]。ACKRs 和典型趋化因子受体都可以结合趋化因子,不同的是,典型趋化因子受体主要在具有运动能力的白细胞上表达,而 ACKRs 可以表达在多种细胞类型上,以内皮细胞更为常见,如血管内皮细胞和淋巴管内皮细胞[7] [9] [10]。另一方面,由于 ACKRs 缺乏与 G 蛋白结合的 G 蛋白偶联基序,因此无法与 G 蛋白信号通路偶联并调控下游第二信使,ACKRs 通常以高亲和力结合多种趋化因子,偶联 β -arrestin 介导的信号通路,内化并降解配体,从而调控趋化因子的浓度梯度、定位及空间分布[7] [8] [11]。但 ACKR1 不同于其他 ACKRs, ACKR1 是唯一不偶联 β -arrestin 信号传导通路的非典型趋化因子受体[7]。此外,ACKRs 还可以通过与典型趋化因子受体结合形成异源二聚体,进而调控其下游信号传导通路[7]。

G 蛋白偶联受体 182 (GPR182)是一种 A 类 G 蛋白偶联受体,曾经被认为是肾上腺髓质素的受体,但后续实验未能证实这一观点,被归类为孤儿受体[12]-[14]。随着结构生物学和高通量磷酸化蛋白质组学等技术的进步和应用,GPR182 被证实为一种新型的非典型趋化因子受体,因具有广泛的趋化因子结合谱及独特的生物学功能,被国际药理学联盟正式命名为非典型趋化因子受体 5 (ACKR5) [6]。本文就 GPR182 的表达谱特征、配体结合特性、信号传导机制、生物学功能及临床转化前景展开详细论述,为 GPR182 的深入研究和药物开发提供参考。

2. GPR182 概述

G 蛋白偶联受体 182 (GPR182)最初是通过基因克隆技术被鉴定,人类 GPR182 编码基因位于染色体 12q13.3 上[12]。早期研究发现,GPR182 的氨基酸序列与肾上腺髓质素受体具有同源性,因此推测 GPR182 可能是肾上腺髓质素受体[13]。进一步研究发现,GPR182 并不结合肾上腺髓质素,也不介导与肾上腺髓质素相关的信号传导,因此 GPR182 被归类为孤儿受体[14]。研究发现,编码 ACKR3 的基因是 GPR182 最近的旁系同源基因,两者均属于类视紫红质 G 蛋白偶联受体的 γ 分支[12]。与其他 ACKRs 相似,GPR182 缺乏与 G 蛋白结合的 G 蛋白偶联基序,这一结构特征使 GPR182 在与配体结合后,不参与 G 蛋白偶联及下游信号传导过程,符合非典型趋化因子受体的结构特征,并可以结合多种趋化因子,被正式归类为非典型趋化因子受体[6] [7] [15]。GPR182 的脱孤儿化过程不仅丰富了 ACKRs 的构成,而且其独特的表达分布特征和生物学功能也具有重要的生理和病理作用。

3. GPR182 的表达分布特征

3.1. GPR182 特异性表达分布

GPR182 的表达具有明显的组织和细胞特异性。通过单细胞 RNA 测序分析,发现在小鼠、人类以及斑马鱼样本中,GPR182 在多种组织和细胞类型中均有表达,其中以血管内皮细胞最为丰富[16]-[18]。在健康人类肝脏组织中,GPR182 仅在肝窦状内皮细胞中表达,并且与肝窦状内皮细胞已知的特异性标志物 CD32b (Fc gamma receptor IIB, Fc γ 受体 IIB)的表达具有高度一致性,提示 GPR182 可能作为一种新型的肝窦状内皮细胞特异性标志物[19]。进一步对人体其他器官分析发现,GPR182 在骨髓、淋巴结及脾脏的窦状内皮细胞中的表达同样较高,且在脾脏窦状内皮细胞中的表达最强,而在肺、心脏、骨骼肌及肾脏的连续内皮细胞中无明显表达[19]。此外,GPR182 还被证实肠道干细胞中的表达水平较高[20]。

3.2. GPR182 病理状态下的表达变化

在病理状态下,GPR182 的表达发生显著变化。通过对人类肝细胞癌组织进行免疫组化分析显示,肿瘤组织及周围组织肝窦状内皮细胞 GPR182 表达显著下降,进一步分析发现肝硬化组织中的肝窦状内皮细胞也发现了 GPR182 表达水平下降,这可能与肝窦状内皮细胞毛细血管化有关[19] [21]。在人类或小鼠黑色素瘤模型中,通过单细胞 RNA 测序分析发现 GPR182 仅表达于淋巴管内皮细胞,且表达水平显著高

于周围正常组织[22]。此外, GPR182 在人类胰腺癌、肝癌、肺癌和乳腺癌等人类多种恶性肿瘤中的表达显著降低, 这意味着 GPR182 可能是肿瘤发生的潜在标志物[20] [23] [24]。

4. GPR182 的配体识别与结合结构基础

4.1. GPR182 通过 GAG 结合基序识别并结合趋化因子

GPR182 可以通过 GAG 结合基序与人类趋化因子广泛结合、内化及清除, 从而调控趋化因子浓度梯度, 实现调节稳态和炎症反应的作用[22]。竞争性结合实验表明, CXCL9 C 端的 GAG 结合肽及人工合成的 GAG 模拟肽均可阻断配体与 GPR182 的结合, 证实 GAG 结合基序是配体与 GPR182 特异性相互作用的结构基础[22]。

4.2. GPR182 的配体结合特征

GPR182 是一种能够广泛结合多种趋化因子的非典型趋化因子受体。通过趋化因子结合筛选实验发现, GPR182 能够与趋化因子 CXCL10、CXCL12 和 CXCL13 结合, 且是亲和力最高的一种非典型趋化因子受体[22]。GPR182 对趋化因子 CXCL10 和 CXCL12 的亲和力明显低于其传统趋化因子受体 CXCR4 和 CXCR3, 而 GPR182 对趋化因子 CXCL13 的亲和力较其传统趋化因子受体 CXCR5 略高[22]。另一项研究发现, GPR182 是唯一能与趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL13 和 CCL28 (C-C chemokine motif ligand 28, CC 趋化因子配体 28)结合的非典型趋化因子受体[15]。该研究还确认了 GPR182 以中等亲和力结合并清除趋化因子 CXCL19 和 CCL12 [15]。GPR182 对于包括 CXCL1、CCL21 和 CCL2 等趋化因子的亲和力较低, 仅在较高浓度下可检测到两者结合[15]。

此外, GPR182 还可以与 ACKR4 协同调控健康年轻小鼠的 CCL19 的血液浓度, 与 ACKR3 协同调控 CXCL12 的血液浓度[15]。GPR182 可以通过调控趋化因子浓度梯度间接参与调控多种信号传导通路。在肿瘤微环境中, GPR182 通过与 CXCL9、CXCL10、CXCL11 相互作用, 进而调控介导 CXCR3 信号传导机制, 抑制 T 细胞向肿瘤微环境的归巢, 从而抑制抗肿瘤免疫作用[22]。

5. GPR182 的生理与病理功能

5.1. GPR182 负向调控血管生成

GPR182 作为内皮细胞特异性非典型受体, 在调控血管生成过程中发挥重要作用。研究发现, GPR182 在肝细胞癌组织中表达显著下降, 与肿瘤微血管密度呈负相关, 还发现 GPR182 表达水平较高的肝癌患者预后更好[21]。在斑马鱼模型上, 通过敲低 GPR182 的表达, 发现血管芽生过度及血管形态异常, 证明 GPR182 可通过调控内皮细胞迁移、增殖及管腔形成, 负向调控血管形成发育过程[21]。而这种表型在给予 CXCR4a 抑制剂 AMD3100 后可以恢复正常, 这表明 GPR182 可能通过 CXCL12-CXCR4 轴调控血管生成[21]。

5.2. GPR182 在不同肿瘤组织中的作用

GPR182 在多种肿瘤中表达异常, 其功能具有组织和肿瘤类型特异性。GPR182 是肠道 MAPK (mitogen-activated protein kinases, 丝裂原活化蛋白激酶)/ERK (extracellular signal-regulated kinases, 细胞外信号调节激酶)信号通路介导增殖的负向调控因子[20]。研究发现, 稳态条件下, 敲低 GPR182 的表达水平并不会影响肠道增殖情况, 但在照射损伤、腺瘤形成等条件下, 敲低 GPR182 的表达水平之后, 肠道增殖显著增多[20]。在人类黑色素瘤组织中, GPR182 特异性表达于淋巴管内皮细胞, 通过内吞作用清除多种趋化因子 CCL2、CCL22、CXCL1、CXCL9 和 CXCL10, 抑制 T 细胞向肿瘤微环境浸润, 从而限制抗肿瘤

免疫[22]。该研究还发现,敲除 GPR182 可引起免疫冷黑色素瘤对免疫治疗增敏,提升过继性免疫细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)对低免疫原性肿瘤的免疫反应性[22]。

5.3. GPR182 的潜在作用

GPR182 除调控血管生成及抗肿瘤作用外,还具有其他潜在生物学功能。研究发现, GPR182 的缺失影响造血干细胞的生成及髓系细胞分化,进而影响造血功能[25]。在小鼠和斑马鱼模型上, GPR182 通过调控白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4)信号传导通路,抑制生血内皮细胞向造血干细胞转化,负向调控髓系造血[25]。这一功能可能与 GPR182 结合并清除 CXCL12 有关, CXCL12 被认为是造血干细胞归巢和增殖的关键趋化因子[26]。

6. GPR182 的信号传导机制

6.1. GPR182 不与 G 蛋白的信号传导通路偶联

GPR182 作为一种新型非典型趋化因子受体,其信号传导机制具有显著的非典型趋化因子受体特征。GPR182 的信号传导机制不依赖于 G 蛋白,源于其关键结构基序的变异。GPR182 的 DRYLAIV 基序发生突变,形成 DRYVTLT 变异序列,导致配体结合后无法激活三聚体 G 蛋白[27]。通过活细胞荧光成像系统检测等实验发现,无论是 CXCL10、CXCL12 等高亲和力配体,还是 CXCL9 等低亲和力配体, GPR182 与之结合后, cAMP (cyclic adenosine monophosphate, 环磷酸腺苷)、Ca²⁺及 ERK 等下游信号分子的活性均未改变,进一步证实了 GPR182 不与 G 蛋白偶联并激活下游信号通路,这也构成其非典型趋化因子受体特征的核心分子基础[21]。

6.2. GPR182 偶联 β -arrestin 介导的信号传导通路

与 ACKR3 不同的是, GPR182 实现内化和清除趋化因子的过程需要与 β -arrestin1 或 β -arrestin2 结合,而 ACKR3 则可以不需要 β -arrestin 的参与[15][28][29]。若同时敲除 β -arrestin1 或 β -arrestin2,则 GPR182 持续定位于细胞膜表面,丧失内化能力;但若仅敲除 β -arrestin1 或 β -arrestin2,内化过程仍可继续进行[15]。此外,配体虽然可以促进 GPR182 与其结合并形成复合物,但配体结合后并不会增强 β -arrestin 的招募,这也说明了 β -arrestin 介导的组成型内化特征[29]。

6.3. GRKs 与 β -arrestin 的协同作用

GPR182 与配体结合后, GRKs 对 GPR182 的 C 端磷酸化修饰并发生构象变化,促使 GPR182 与 β -arrestin 的偶联,完成受体内化及清除配体的过程[15]。同时敲除 G 蛋白偶联受体激酶(GRK2/3/5/6)时, GPR182 的内化表型与同时敲除 β -arrestin1 和 β -arrestin2 细胞高度一致,表明 GRKs 通过调控 β -arrestin 介导的配体-受体复合物形成参与受体内化过程[15]。而如果仅敲除 GRK5/6,则可显著降低 GPR182 的内化效率及趋化因子结合能力;而仅敲除 GRK2/3 对 GPR182 的内化过程无明显影响,提示 GRKs 对 GPR182 的调控具有严格的选择性。GPR182 的 C 端在信号传导中具有可替代性,缺失 C 端的 GPR182 仍然可以介导趋化因子内化和调控信号通路,这提示存在不依赖 GRKs 但依赖 β -arrestin 的内化途径[15]。

6.4. GPR182 负向调控 CXCL12-CXCR4 轴

最新研究发现, GPR182 可通过局部降低 CXCL12 的浓度调控 CXCL12-CXCR4 轴,抑制 CXCR4 介导的下游信号通路,在血管生成中起负向调控作用[21]。具体表现为 GPR182 作为“诱饵受体”与 CXCR4 竞争性结合 CXCL12 形成受体-配体复合物,随后复合物内化进入细胞,最终在溶酶体降解[21]。并且通过 Förster 共振能量转移测定法(Förster resonance energy transfer, FRET)证实了 GPR182 不与 CXCR4 形

成异源二聚体, 排除了因两者相互作用导致 CXCL12 内化及降解的可能[21]。

综上, GPR182 作为清除趋化因子的非典型趋化因子受体, 通过识别配体的 GAG 结合基序与配体结合, 在 β -arrestin 和 GRKs 的协同作用下, 内吞进入细胞, 随后被转运至溶酶体, 配体在溶酶体的酸性环境中被降解, 而受体则可通过内体循环重新转运至细胞膜, 再次参与配体识别与摄取, 从而实现对胞外趋化因子的持续清除。

7. GPR182 的临床转化应用前景

7.1. GPR182 的潜在临床价值

GPR182 可能会是肿瘤免疫的潜在靶点, 尤其适合免疫冷肿瘤的联合治疗。在人类黑色素瘤组织中, GPR182 在淋巴管内皮细胞中的表达水平较高, 清除趋化因子抑制 T 细胞浸润, 可通过开发 GPR182 相关抑制剂促进 T 细胞浸润肿瘤, 与免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)、过继性免疫细胞治疗(ACT)等免疫治疗联合使用, 将有助于提高免疫应答率[22]。在肝细胞癌组织中, GPR182 表达水平降低, 且与患者预后相关, 因此可能成为肝细胞癌的诊断和预后的潜在标志物[21]。在造血干细胞移植中, 需要将供体的造血干细胞动员至外周血, 可以通过 GPR182 抑制剂增加骨髓中 CXCL12, 从而促进造血干细胞动员, 提高外周血造血干细胞采集效率[25]。结合 GPR182 的生物学功能及在病理状态下的异常表达分析, GPR182 在肿瘤、肝脏疾病、血液系统疾病等领域具有广泛的临床转化前景。

7.2. GPR182 的潜在毒性

GPR182 在骨髓窦状内皮细胞表达水平较高, 参与造血干细胞稳态维持。靶向抑制 GPR182 可能导致 CXCL12 等趋化因子水平升高, 引起造血干细胞向骨髓外迁移, 导致造血功能下降, 临床上可能会出现贫血及感染等风险增加[25]。GPR182 可通过清除 CXCL12、CXCL13 等趋化因子维持脾脏边缘区的结构完整性与功能, 靶向抑制 GPR182 可能会特异性损害 T 非依赖性抗原的体液免疫应答, 但不影响 T 依赖性抗原的应答[15]。此外, 靶向抑制 GPR182 可能导致 CXCL12、CXCL13 等趋化因子在肝内堆积, 引起肝窦状内皮细胞毛细血管瘤, 进而可能导致肝纤维化[19] [21]。

在临床治疗中, 基于 GPR182 在不同组织中的表达差异, 可通过设定最低有效剂量, 使靶向部位药物浓度达到有效药物浓度, 而正常组织的药物浓度低于毒性阈值, 从而实现对治疗窗口的精准把握。此外, 对于实体瘤(如黑色素瘤), 可以采用肿瘤内注射给药, 从而直接将药物递送至肿瘤部位, 降低全身用药风险, 降低其他正常组织的药物暴露风险。

8. 总结与展望

GPR182 作为一种新型非典型趋化因子受体(ACKR5), 是一种 A 类孤儿 G 蛋白偶联受体, 主要在血管内皮细胞、肠道干细胞和淋巴内皮细胞中表达, 不参与 G 蛋白偶联受体信号传导, 而是依赖招募并结合 GRKs 与 β -arrestin 协同调控实现内化, 调控下游信号通路; 通过识别趋化因子 GAG 结合基序, 结合并清除 CXCL9 和 CXCL10 等多种趋化因子, 调控趋化因子浓度梯度; 通过结合并清除趋化因子 CXCL12, 调控 CXCL12-CXCR4 轴影响肿瘤血管生成; 参与骨髓造血微环境维持、免疫调节及肿瘤免疫逃逸等多个过程, 在肿瘤免疫与发生、血液系统疾病和肝脏疾病等多领域具有重要的临床转化前景。尽管 GPR182 的研究取得了显著进展, 但仍有若干关键问题未解: GPR182 与配体结合的原子结构基础尚未明确, 需通过晶体结构解析或冷冻电镜技术揭示其识别配体的精确分子机制; GPR182 在不同疾病中的细胞特异性功能仍需深入研究; 缺乏高特异性、高活性的 GPR182 抑制剂或激动剂, 需通过高通量筛选技术开发靶向药物工具。随着研究的深入, GPR182 的生物学功能与信号传导机制将得到更全面的揭示, GPR182 有望

成为多个疾病的诊断及预后生物标志物和潜在治疗靶点，为相关疾病的精准治疗提供新的策略与方案。

基金项目

国家自然科学基金面上项目，编号：81970570。

参考文献

- [1] Lin, H. (2025) An Alternative Mode of GPCR Transactivation: Activation of GPCRs by Adhesion GPCRs. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 552. <https://doi.org/10.3390/ijms26020552>
- [2] Liu, S., Anderson, P.J., Rajagopal, S., Lefkowitz, R.J. and Rockman, H.A. (2024) G Protein-Coupled Receptors: A Century of Research and Discovery. *Circulation Research*, **135**, 174-197. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.323067>
- [3] Krumm, B.E. and Roth, B.L. (2025) Intracellular GPCR Modulators Enable Precision Pharmacology. *npj Drug Discovery*, **2**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1038/s44386-025-00011-8>
- [4] Lorente, J.S., Sokolov, A.V., Ferguson, G., Schiöth, H.B., Hauser, A.S. and Gloriam, D.E. (2025) GPCR Drug Discovery: New Agents, Targets and Indications. *Nature Reviews Drug Discovery*, **24**, 458-479. <https://doi.org/10.1038/s41573-025-01139-y>
- [5] Wacker, D., Stevens, R.C. and Roth, B.L. (2017) How Ligands Illuminate GPCR Molecular Pharmacology. *Cell*, **170**, 414-427. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.009>
- [6] Chevigné, A., Legler, D.F., Rot, A., Sozzani, S., Szpakowska, M. and Thelen, M. (2025) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CXVIII. Update on the Nomenclature for Atypical Chemokine Receptors, Including ACKR5. *Pharmacological Reviews*, **77**, Article ID: 100012. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.124.001361>
- [7] Comerford, I. and McColl, S.R. (2024) Atypical Chemokine Receptors in the Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **24**, 753-769. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01025-5>
- [8] Samus, M. and Rot, A. (2024) Atypical Chemokine Receptors in Cancer. *Cytokine*, **176**, Article ID: 156504. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156504>
- [9] Torphy, R.J., Yee, E.J., Schulick, R.D. and Zhu, Y. (2022) Atypical Chemokine Receptors: Emerging Therapeutic Targets in Cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, **43**, 1085-1097. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.009>
- [10] Lindsay, H.G., Hendrix, C.J., Gonzalez Murcia, J.D., Haynie, C. and Weber, K.S. (2023) The Role of Atypical Chemokine Receptors in Neuroinflammation and Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16493. <https://doi.org/10.3390/ijms242216493>
- [11] Szpakowska, M., D'Uonolo, G., Luis, R., Alonso Bartolomé, A., Thelen, M., Legler, D.F., et al. (2023) New Pairings and Deorphanization among the Atypical Chemokine Receptor Family—Physiological and Clinical Relevance. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1133394. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133394>
- [12] Joost, P. and Methner, A. (2002) Phylogenetic Analysis of 277 Human G-Protein-Coupled Receptors as a Tool for the Prediction of Orphan Receptor Ligands. *Genome Biology*, **3**, Article No. research0063.1. <https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-11-research0063>
- [13] Kapas, S., Catt, K.J. and Clark, A.J.L. (1995) Cloning and Expression of cDNA Encoding a Rat Adrenomedullin Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 25344-25347. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.43.25344>
- [14] Kennedy, S.P., Sun, D., Oleynek, J.J., Hoth, C.F., Kong, J. and Hill, R.J. (1998) Expression of the Rat Adrenomedullin Receptor or a Putative Human Adrenomedullin Receptor Does Not Correlate with Adrenomedullin Binding or Functional Response. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **244**, 832-837. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8349>
- [15] Melgrati, S., Gerken, O.J., Artinger, M., Radice, E., Szpakowska, M., Chevigné, A., et al. (2023) GPR182 Is a Broadly Scavenging Atypical Chemokine Receptor Influencing T-Independent Immunity. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1242531. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1242531>
- [16] Hänze, J., Dittrich, K., Dötsch, J. and Rascher, W. (1997) Molecular Cloning of a Novel Human Receptor Gene with Homology to the Rat Adrenomedullin Receptor and High Expression in Heart and Immune System. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **240**, 183-188. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7631>
- [17] Sumanas, S., Joraniak, T. and Lin, S. (2005) Identification of Novel Vascular Endothelial-Specific Genes by the Microarray Analysis of the Zebrafish Cloche Mutants. *Blood*, **106**, 534-541. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4653>
- [18] Takase, H., Matsumoto, K., Yamadera, R., Kubota, Y., Otsu, A., Suzuki, R., et al. (2012) Genome-Wide Identification of Endothelial Cell-Enriched Genes in the Mouse Embryo. *Blood*, **120**, 914-923. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-398156>

- [19] Schmid, C.D., Schledzewski, K., Mogler, C., Waldburger, N., Kalna, V., Marx, A., *et al.* (2018) GPR182 Is a Novel Marker for Sinusoidal Endothelial Differentiation with Distinct GPCR Signaling Activity *in Vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **497**, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.185>
- [20] Kechele, D.O., Blue, R.E., Zwarycz, B., Espenschied, S.T., Mah, A.T., Siegel, M.B., *et al.* (2017) Orphan GPR182 Suppresses ERK-Mediated Intestinal Proliferation during Regeneration and Adenoma Formation. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 593-607. <https://doi.org/10.1172/jci87588>
- [21] Chen, C., Liu, W., Yuan, F., Wang, X., Xu, X., Ling, C.C., *et al.* (2025) G Protein-Coupled Receptor GPR182 Negatively Regulates Sprouting Angiogenesis via Modulating CXCL12-CXCR4 Axis Signaling. *Angiogenesis*, **28**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1007/s10456-025-09977-5>
- [22] Torphy, R.J., Sun, Y., Lin, R., Caffrey-Carr, A., Fujiwara, Y., Ho, F., *et al.* (2022) GPR182 Limits Antitumor Immunity via Chemokine Scavenging in Mouse Melanoma Models. *Nature Communications*, **13**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27658-x>
- [23] Ghilardi, C., Chiorino, G., Dossi, R., Nagy, Z., Giavazzi, R. and Bani, M. (2008) Identification of Novel Vascular Markers through Gene Expression Profiling of Tumor-Derived Endothelium. *BMC Genomics*, **9**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-201>
- [24] Xiao, L., Harrell, J.C., Perou, C.M. and Dudley, A.C. (2013) Identification of a Stable Molecular Signature in Mammary Tumor Endothelial Cells That Persists *in Vitro*. *Angiogenesis*, **17**, 511-518. <https://doi.org/10.1007/s10456-013-9409-y>
- [25] Kwon, H., Mackie, D.I., Bonnavion, R., Mercier, A.L., Helker, C.S.M., Son, T., *et al.* (2020) The Orphan G-Protein Coupled Receptor 182 Is a Negative Regulator of Definitive Hematopoiesis through Leukotriene B4 Signaling. *ACS Pharmacology & Translational Science*, **3**, 676-689. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00020>
- [26] Yang, Y., Li, J., Lei, W., Wang, H., Ni, Y., Liu, Y., *et al.* (2023) CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Cancer: From Mechanisms to Clinical Applications. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 3341-3359. <https://doi.org/10.7150/ijbs.82317>
- [27] Bachelier, F., Graham, G.J., Locati, M., Mantovani, A., Murphy, P.M., Nibbs, R., *et al.* (2015) An Atypical Addition to the Chemokine Receptor Nomenclature: IUPHAR Review 15. *British Journal of Pharmacology*, **172**, 3945-3949. <https://doi.org/10.1111/bph.13182>
- [28] Montpas, N., St-Onge, G., Nama, N., Rhains, D., Benredjem, B., Girard, M., *et al.* (2018) Ligand-Specific Conformational Transitions and Intracellular Transport Are Required for Atypical Chemokine Receptor 3-Mediated Chemokine Scavenging. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 893-905. <https://doi.org/10.1074/jbc.m117.814947>
- [29] Le Mercier, A., Bonnavion, R., Yu, W., Alnouri, M.W., Ramas, S., Zhang, Y., *et al.* (2021) GPR182 Is an Endothelium-Specific Atypical Chemokine Receptor That Maintains Hematopoietic Stem Cell Homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2021596118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021596118>