

综述

透明质酸相关受体及其介导的功能

曾庆恺^{1,2}, 王安琪^{2,3}, 邵华荣^{2,3}, 刘飞^{2,3*}, 凌沛学^{1,2*}¹山东大学国家糖工程技术研究中心, 青岛 266237; ²山东省药学科学院, 济南 250101;³山东中医药大学药学院, 济南 250355)

摘要: 透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰葡萄糖胺交替连接而成的糖胺聚糖, 是细胞外基质的主要成分之一, 在体内发挥调节细胞增殖、黏附、迁移, 调节机体炎症反应、增强免疫应答等作用。与细胞表面的HA受体结合是HA对细胞产生作用的重要途径, 不同相对分子质量的HA与同一HA受体的作用方式不同, 而相同相对分子质量的HA与不同HA受体作用后产生的效果亦不相同。因此, HA的不同生物学功能可能与其相对分子质量大小、结合的受体类型及与受体的结合方式有关。目前已发现的可与HA结合的受体有CD44、TLRs、RHAMM、HARE、LYVE1及LAYN等, 本文将对上述透明质酸受体及其介导的功能进行综述。

关键词: 透明质酸; D-葡萄糖醛酸; N-乙酰葡萄糖胺; 相对分子质量

Hyaluronic acid-related receptors and related functions

ZENG Qingkai^{1,2}, WANG Anqi^{2,3}, SHAO Huarong^{2,3}, LIU Fei^{2,3*}, LING Peixue^{1,2*}¹National Glycoengineering Research Center, Shandong University, Qingdao 266237, China;²Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences, Ji'nan 250101, China;³College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

Abstract: Hyaluronic acid (HA) is a glycosaminoglycan composed of alternating D-glucuronic acid and N-acetylglucosamine. HA is one of the main components of the extracellular matrix, and plays an important role in regulating cell proliferation, adhesion, migration, inflammation and immune response *in vivo*. Binding to the HA receptor on the cell surface is an important way for HA to exert an effect on cell. HA of different molecular weights interacts differently with the same HA receptor, and HA of the same molecular weight can produce different effects when interacting with different HA receptors. Therefore, the diverse biological functions of HA may be related to its molecular weight, the type of receptors it binds to, and the manner of binding with these receptors. The receptors that have been identified to bind to HA include CD44, TLRs, RHAMM, HARE, LYVE1 and LAYN. This work provides a comprehensive review of the aforementioned HA receptors and their related functions.

Key Words: hyaluronic acid; D-glucuronic acid; N-acetylglucosamine; molecular weight

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是天然存在的 一种由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰葡萄糖胺组成的双糖

收稿日期: 2024-05-24

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFC2103100); 山东省自然科学基金项目(ZR2021MH219); 山东省科技型中小企业创新能力提升工程项目(2022TSGC1006); 济南市“新高校 20 条”资助项目(2021GXRC072)

第一作者: E-mail: zqk123@126.com

*通信作者: 刘飞, E-mail: lfshwu@163.com; 凌沛学, E-mail: lingpeixue@sdu.edu.cn

单位交替连接而成的糖胺聚糖(图1), 是细胞外基质的主要成分之一, 其在生物体内发挥着重要而丰富的作用, 如促进润滑、调节细胞增殖、黏附、迁移, 调节机体的炎症反应、增强免疫应答等^[1,2]。HA对细胞产生作用的重要方式是与细胞表面的HA受体结合, 当HA接触到细胞表面的HA受体时, 将被受体识别并经信号转导将信号传递到细胞内, 之后, 一部分HA将被细胞吞入细胞内^[3,4]。目前已经发现了多种存在于细胞表面、可与HA结合并发生作用的受体, 包括CD44、TLRs、RHAMM、HARE、LYVE1及LAYN等, 它们与细胞对HA的内吞作用、HA的不同生理学功能以及体内HA的清除与循环密切相关。

1 HA与受体作用的方式

HA结合细胞表面的HA受体并触发下游的信号

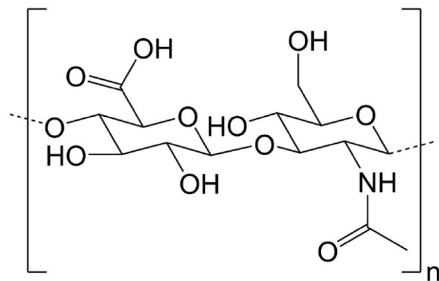


图1 透明质酸结构示意图

通路是实现其细胞功能调节作用的重要方式^[5], 因此, 不同相对分子质量HA与HA受体间不同的结合方式导致了HA多种多样的生理功能。不同相对分子质量的HA与同一HA受体的作用方式不同, 而相同相对分子质量的HA与不同HA受体作用后产生的效果亦不相同^[6,7]。因此, 不同相对分子质量的HA具有不同的功能, 相同相对分子质量的HA作用于不同的细胞也可能产生不同的作用, HA的不同生物学功能与其相对分子质量大小、结合的受体类型及其与受体的结合方式密切相关。

对于不同相对分子质量HA与受体间的作用方式, 目前较为接受的一种假设是HA与受体结合后会影晌相应受体在细胞膜上的聚集程度, 进而导致受体不同程度的激活; 不同相对分子质量的HA对受体聚集程度的影响不同, 进而调节受体的功能^[8]。以CD44分子为例, 如图2所示, 小相对分子质量的HA寡糖会成簇地结合到CD44上(一个CD44分子结合多个HA), 而当HA的长度超过20个双糖单元时, 它就可以同时结合多个CD44分子并导致CD44的聚集^[9]。因此, 高相对分子质量的HA可以促进CD44的聚集, 而低相对分子质量的HA会抑制CD44的聚集并减少由高相对分子质量HA引起的CD44的聚集程度, 即低相对分子质量的HA可作为高相对分子质量HA的拮抗物, 抵消部分高相对分

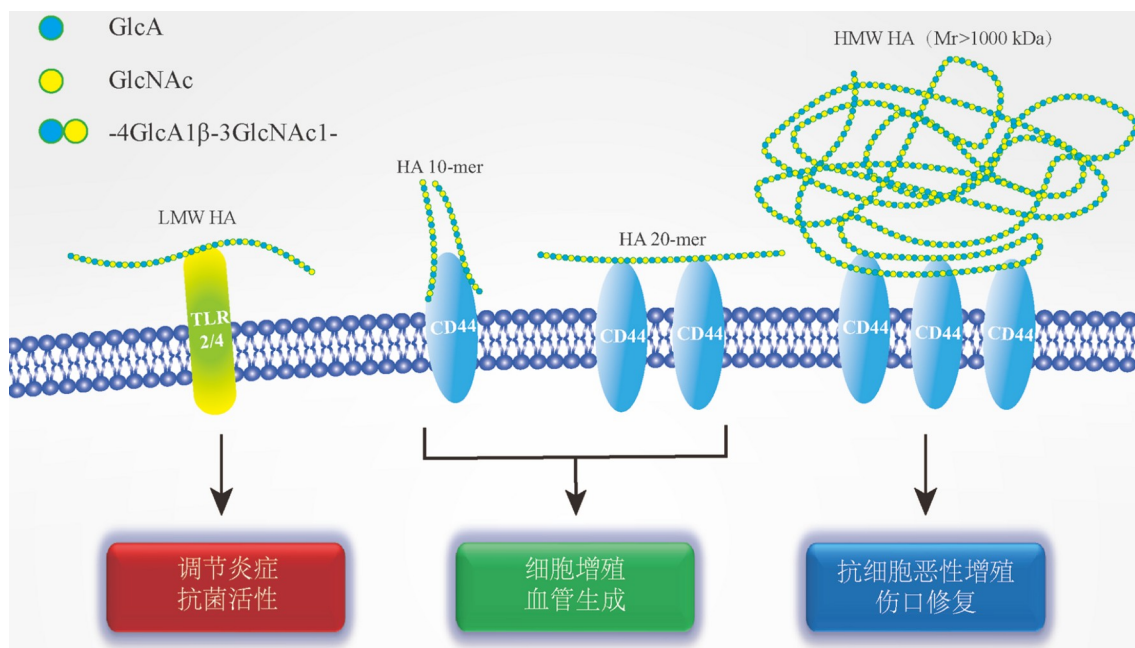


图2 不同相对分子质量HA与CD44以及TLR2/4的作用方式

子质量HA产生的作用。

2 HA受体的种类及功能

目前已经发现了很多可与HA结合并发生作用的受体,包括CD44、TLRs、RHAMM、HARE、LYVE1、LAYN等。

2.1 CD44

CD44是细胞表面最主要的HA受体,是一种I型跨膜蛋白,在细胞黏附、细胞增殖以及损伤修复等方面发挥重要的作用^[10]。如图3所示,CD44由一条包含20个外显子的单基因编码,包括外显子1-10以及外显子v1-10。其中,外显子v1-10位于外显子5和6之间,其pre-mRNA通过可变剪接产生多种不同的CD44亚型。CD44的亚型可根据其是否含有v外显子分为两类:一类不含v外显子,仅由外显子1-10编码,因此被命名为CD44标准型(CD44 standard, CD44s),其在所有的组织细胞中都有表达;另一类除含有外显子1-10外,还在外显子5和6之间通过可变剪接插入了外显子v1-10中的一个或多个,因此被命名为CD44变异型(CD44 variants, CD44v),其仅在少数细胞中以及炎症或

癌症时表达^[11],对该可变剪接区域的调节可促进细胞恶性转化和癌症的发生^[12]。

根据CD44v中所含的v外显子的差异,可对其进行分类及命名,如CD44v5表示在外显子5和6之间插入了外显子v5,其主要在激活的T细胞中表达;再如CD44v4-7表示插入了外显子v4-7,其主要在鼠胰腺癌细胞中表达^[11]。同时,新插入的外显子片段可能会给CD44的茎部引入新的结合位点,如v3的插入会在CD44上引入一个硫酸肝素的结合位点^[13]。外显子9在CD44s以及CD44v中都不表达,因其序列包含一个终止密码子,其存在会导致CD44翻译过程提早结束,因此外显子9一般会被剪切掉而不存在于最终表达CD44的mRNA中。若表达CD44的mRNA中包含了外显子9,则会导致外显子10无法被翻译,从而导致短尾CD44(CD44 short tail, CD44st)的产生,CD44st缺少外显子10编码的细胞内信号转导基序以及与细胞骨架组分相互作用所必需的结构域,因此丧失了与HA结合以及CD44介导HA内吞的功能^[14]。

CD44s的相对分子质量为80 000~85 000,其结构如图4所示,包括由外显子1-7编码的N-端细胞外

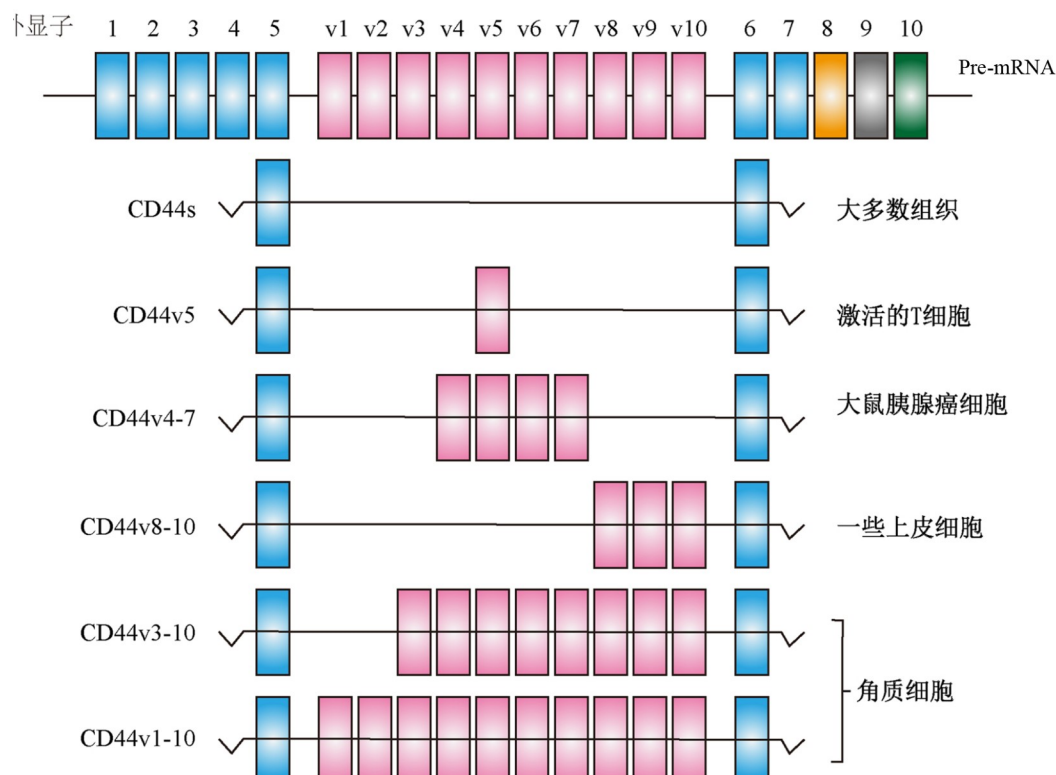


图3 CD44s及CD44v的mRNA示意图^[11]

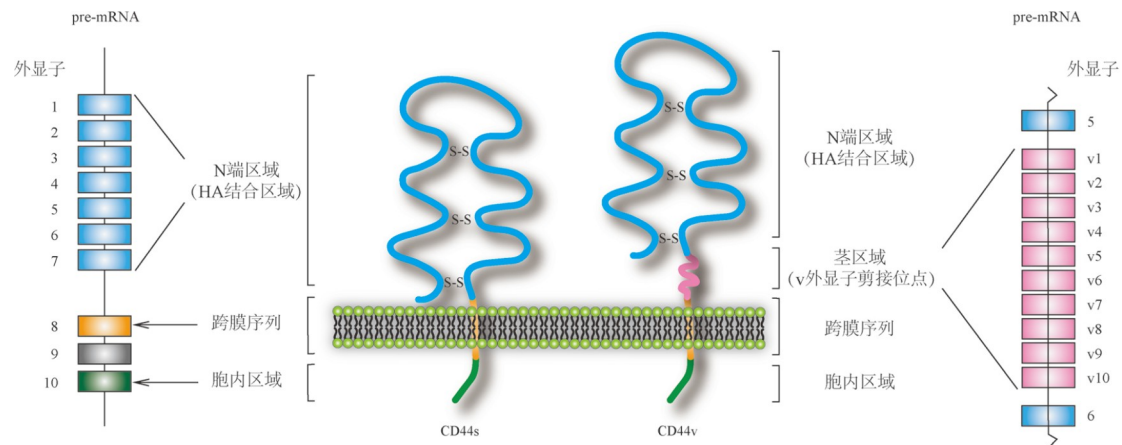


图4 CD44s与CD44v结构示意图^[11,14,15]

结构域、外显子8编码的高度保守的跨膜结构域以及由外显子10编码的细胞内结构域三部分。细胞外结构域又包括由外显子1编码的N-端信号序列、外显子2和3编码的HA结合区域以及外显子4-7编码的茎区三部分^[14]。在CD44v中,除具有上述CD44s的所有结构外,因其在编码茎区的外显子5和6之间插入了外显子v1-10的部分片段,导致其具有比CD44s更长的茎,因此不同CD44v之间的差异也主要表现为茎区结构的不同^[11]。

CD44可以结合并内化HA,其胞外结构域中包含一个HA结合区域,主要由BX7B透明质酸结合基序构成,负责识别并结合HA,该HA结合基序也存在于RHAMM、HARE中,并同样起到识别以及结合HA的作用^[15]。CD44的尾部可与许多细胞内的调控分子相互作用,如SRC激酶、RHO GTPases、VAV2、GAB1、ankyrin和Ezrin等。因此,HA与CD44的结合会导致包括ERK1/2、Akt、nt/b-Catenin和黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等在内的信号分子的释放或相关信号通路的激活^[5],从而影响细胞的黏附、增殖、分化、存活等过程。除此之外,胞质内CD44尾部的磷酸化还与细胞迁移和浸润有关^[16]。CD44最小可识别6个双糖单元的HA片段,不同相对分子质量的HA与CD44结合会产生不同的作用,高相对分子质量HA(相对分子质量大于1 000 000)结合到CD44受体表现出抑制细胞恶性增殖和促进伤口愈合的活性,而HA寡糖结合到CD44上则会促进血管生成与细胞增殖^[13]。可以看出,CD44作为细胞表面最主要的HA

受体,其通过复杂的可变剪切区域、对不同相对分子质量HA的不同反应以及对细胞内信号通路的调节,在癌细胞和正常细胞中发挥重要的作用。

2.2 TLRs

TLRs(Toll-like receptors)即Toll样受体,是体内非特异性免疫的重要组成成分之一,在免疫和炎症反应中发挥着重要的作用^[17]。可与HA结合的TLRs是TLR2和TLR4^[18],其与HA的结合模式与CD44分子相似,即不同相对分子质量的HA结合到TLRs上会引起TLRs不同程度的聚集,因而产生不同的生理作用^[19],在乳腺癌细胞(MDA-MB-231)中,低相对分子质量HA还可引起一种由TLRs和CD44组成的独特复合物的形成^[20]。一般认为,TLR2/4最小可识别并结合长度为4个双糖单元的HA,当HA的长度超过6个双糖单元时,其既可以与CD44分子结合,也可以与TLRs结合^[21]。但也有研究发现,低至HA四糖片段仍可通过TLRs引起细胞炎症反应,而HA二糖片段可竞争性地抑制上述过程^[22]。

高相对分子质量HA(相对分子质量大于1 000 000)结合到TLR2/4上,可起到抗炎作用,还能抑制MMP和ADAMT的活性^[23]。而小相对分子质量的HA寡糖结合到TLR2/4上则会起到促进炎症、免疫应答以及伤口愈合的作用^[24]。如使用HA寡糖处理树突状细胞可通过MAPK和NF- κ B通路诱导细胞成熟并产生TNF- α ^[18],起到促进免疫应答的作用;高相对分子质量HA可诱导IL-1R受体(TLR信号的负调控因子)相关激酶-M(IL-1R-associated

kinase-M, IRAK-M)的表达^[25],进而起到抗炎活性。虽然小相对分子质量HA寡糖结合到TLR2/4有促进炎症的作用,但并非所有相对分子质量的HA寡糖都会通过TLR2/4促进炎症。有研究表明,HA四糖是作用于TLR4引起炎症的最小片段,低于该相对分子质量的HA二糖反而能竞争性地阻断TLR4依赖性炎症反应^[26]。这也进一步体现出不同相对分子质量HA与受体作用时发挥效果的多样性。

2.3 RHAMM

1992年,Hardwick等^[27]发现了一种全新的可与HA结合的蛋白质,因该蛋白质的功能与细胞的运动有关,故将其命名为HA介导的运动受体(receptor for hyaluronan mediated motility, RHAMM),又称HMMR或CD168。RHAMM的基因包含18个外显子,其在表达时既能以全长的形式表达,也可以像CD44一样在对RNA进行选择性的剪接后表达多种不同的亚型^[28]。一般来说,RHAMM在正常组织中表达量较低,而在肿瘤组织或受损伤组织中表达量较高^[29]。研究表明,RHAMM在胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌以及直肠癌等多种肿瘤组织中表达量较高;而在组织受到损伤后,其表达量在损伤部位也会短暂地增加^[30]。目前已经确定了许多促进或抑制RHAMM表达的因素,其促进因子包括TGF β -1、RON和YAP-HIPPO通路相关因子等,抑制因子包括肿瘤抑制因子p53和BRCA1等^[31]。

RHAMM除了可通过与HA的相互作用促进细胞的运动和浸润外^[27,31],还与损伤修复、炎症以及恶性肿瘤的发生发展有关^[32]。研究表明,敲除RHAMM会导致皮肤的损伤修复速度大大降低^[33],6个双糖单元的HA在促进损伤修复过程中需要CD44和RHAMM共同表达^[34]。有研究发现,RHAMM还在肺的发育过程中起到了重要作用^[35]。

与定位在细胞膜上的CD44和TLRs不同,RHAMM在细胞中的分布较为广泛,其在细胞表面、细胞质、线粒体以及细胞核等位置都有分布^[36],在细胞受到刺激时会被分泌到细胞外^[33]。因此,RHAMM不仅能与细胞外的HA结合,还能与细胞内的HA结合发挥作用。细胞表面的RHAMM与HA相互作用后可在细胞内触发多种信号级联反应,导致如Ras、FAK、ERK1/2、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、酪氨酸激酶pp60、NF- κ B和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)等酶的激活或信号分子的表达^[37]。细胞内的RHAMM则可与肌动蛋白丝、中心体、微管和有丝分裂的纺锤体等结构相互作用^[15,21,30],因而可能在细胞有丝分裂的过程中发挥作用。可以看出,RHAMM在细胞内发挥的作用并不比CD44少,且其在细胞内的分布也比CD44更为广泛,因此RHAMM可能与细胞内HA作用的发挥密切相关,其复杂的生物学功能以及与细胞内HA间的相互作用也有待进一步深入的研究。

2.4 HA内吞受体

HA内吞受体(hyaluronan receptor for endocytosis, HARE)一般指由相对分子质量约为315 000的stabilin-2水解产生的相对分子质量约为190 000的稳定片段^[15],其结构与stabilin-2有很高的同源性(图5),两者在细胞内的表达、对HA的结合能力、循环速度以及功能等方面无明显差异,因此HARE与stabilin-2也常被合称为HARE/stabilin-2^[38,39]。与CD44类似,HARE的结构中包含多个BX7B透明质酸结合基序,除此之外,其结构中还包含一个X-link透明质酸结合结构域^[40]。有研究表明,该X-link透明质酸结合结构域与位于细胞内的HA结合蛋白肿瘤坏死因子刺激基因-6(tumor necrosis factor inducible gene 6 protein, TSG6)有高

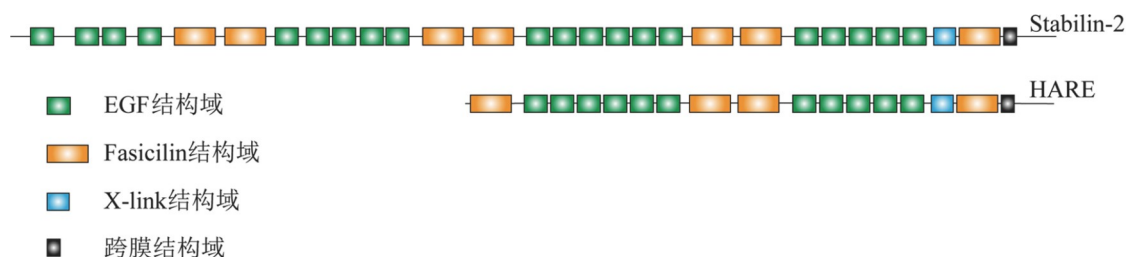


图5 Stabilin-2与HARE的结构示意图^[38]

度的同源性^[38,41]。

HARE最初分离自肝、淋巴结和脾脏的窦状内皮细胞, 参与了血管及淋巴系统内HA的清除^[42]。研究表明, HARE与细胞对HA的内吞作用有关, HA与细胞表面的HARE结合后通过网格蛋白介导的内吞作用进入细胞内^[43]。Zhou等^[44]在对SK-Hep-1(人肝癌细胞)及COS-7(非洲绿猴SV40转化的肾细胞)的研究中发现, HARE主要在细胞表面表达, 且与网格蛋白有共定位, 特异性阻断HARE会大幅降低细胞摄取HA的能力, 但在细胞对HA的内吞过程中, HARE并未与进入溶酶体内的HA产生共定位; Madhu等^[43]在研究中发现, HA与HARE的相互作用会引起ERK1/2及NF- κ B信号通路的激活。可以看出, HARE与细胞对HA的摄取密切相关, 但细胞与HARE的结合也会引起细胞内某些信号通路的激活, 提示HARE可能也对细胞的增殖、免疫等起调节作用。HARE除了能与HA结合外, 还可与肝素、硫酸软骨素等糖胺聚糖结合, 因此, 它也介导了体内除HA外的其它糖胺聚糖的清除与循环^[45]。

2.5 LYVE1

淋巴管内皮HA受体1(lymphatic vessel endothelial HA receptor-1, LYVE1)又称细胞表面保留序列结合蛋白1(cell surface retention sequence binding protein 1, CRSBP1), 是淋巴管内皮的主要HA受体, 目前常作为区分血管和淋巴管的标志物而被广泛应用^[46]。LYVE1的表达通常与淋巴系统相关, 其在肝窦内皮细胞和淋巴结的网状细胞中有较高的表达^[47,48]。LYVE1参与了树突状细胞与淋巴管之间的对接和转移^[49]。根据文献报道, 其参与该过程的原理是, 比起游离的HA分子, LYVE1更倾向于与HA-蛋白复合体结合, 因此其更倾向于与细胞周围的HA而非游离HA结合^[50,51], 而迁移的树突状细胞表面往往会包被一层HA, LYVE1也由此介导了树突状细胞与淋巴管之间的对接^[49]。

除此之外, LYVE1还能将HA从组织吸收到淋巴, 从而对组织中的含水量进行调节^[52]; 同时, LYVE1作为一种信号受体, 其与HA的相互作用会诱导淋巴管的生成^[46]。此外, 针对LYVE1的研究还表明, 它在体外和体内都能抑制癌细胞的增殖、迁移和淋巴结转移, 其缺乏会对免疫微环境

有增强作用, 还参与了病毒感染和某些相关疾病过程^[53,54]。

2.6 LAYN

LAYN即Layilin, 是一种与C-型凝集素同源的相对分子质量为55 000的I型跨膜蛋白, 其结构域中含有一个C-型凝集素基序^[55]。LAYN作为一种HA受体, 与另外几种HA受体最大的区别在于其与细胞表面主要的HA受体CD44没有任何同源性^[56]。研究表明, 其可与talin、merlin及radixin等细胞骨架蛋白发生相互作用并以此连接细胞外配体与细胞骨架^[57]。

目前有关LAYN的研究相对较少, 已知的LAYN的功能多与关节炎及胃肠道肿瘤有关。有些研究认为LAYN与关节炎有关, 可能参与了HA对关节炎的治疗。Murata等^[56]认为, LAYN可能对关节炎条件下HA所发挥的作用有一定的影响。Asano等^[58]在研究中发现, LAYN可能参与风湿关节炎和骨关节炎等关节疾病的炎症增强和软骨降解。此外, 也有研究认为, LAYN可能与某些胃肠道肿瘤的转移或免疫浸润有关。研究表明, LAYN表达与结肠腺癌、胃腺癌中CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)浸润水平呈正相关, 因此LAYN也可作为判断胃癌和结肠癌免疫浸润及预后生物标志物^[59]。同时, 靶向LAYN可抑制透明质酸寡糖诱导的结直肠癌转移和肿瘤相关巨噬细胞浸润, 这也进一步证明了LAYN与结肠癌等胃肠道肿瘤间的密切联系^[60]。

3 总结

综上, HA主要通过细胞表面的HA受体结合而发挥对细胞的调节作用。不同相对分子质量的HA与细胞表面CD44受体的结合会引起其不同程度的聚集, 进而导致受体不同程度的激活并造成不同相对分子质量HA不同的生物学功能。目前发现的HA受体主要有CD44、TLRs、RHAMM、HARE、LYVE1及LAYN等, 其中CD44、TLRs和RHAMM三种受体与细胞的炎症、增殖以及癌细胞的浸润等有着密不可分的关系(图6)。目前对于CD44和TLRs的作用已经明确, 但对于HA与其结合的方式仍停留在推测阶段。RHAMM的功能目前

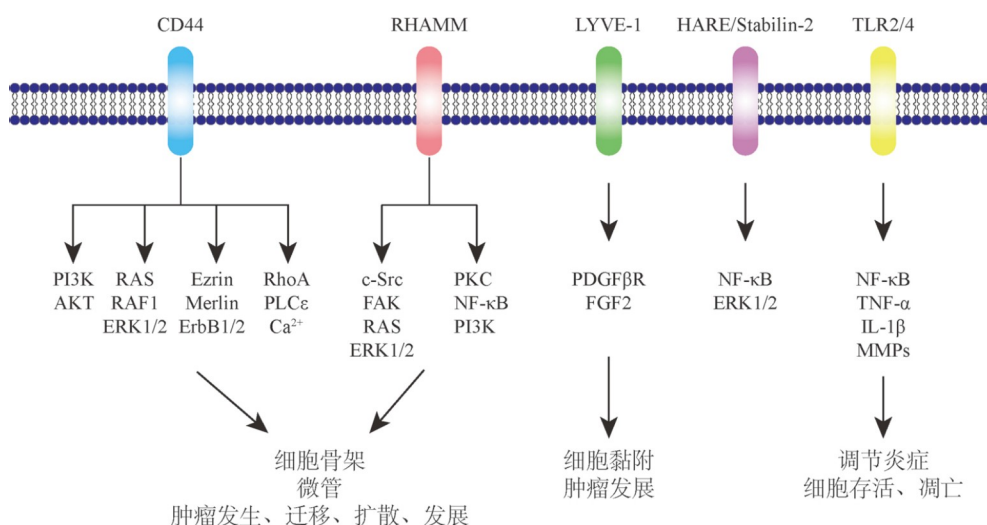


图6 不同HA受体下游信号分子及通路示意图

已知的还较少，因在细胞内外均有分布，其很有可能与细胞内HA发挥的作用有关。这有待进一步研究。HARE与循环系统中HA的清除有关，而LYVE1与LAYN的功能目前还少有研究。

虽然目前普遍认为HA发挥作用的主要方式是细胞表面受体结合，但除了细胞外的HA外，胞质内以及细胞核中也存在一些HA^[15]，且在细胞内也分布着一些HA受体，如RHAMM。有研究认为，LAYN在线粒体中有一定的分布^[61]。除此之外，细胞内还存在一些可与HA结合的蛋白质，如透明质酸结合蛋白(hyaluronic acid binding protein, HABP)以及TSG6等^[41]，细胞内的HA也可能结合这些蛋白质或受体，进而对细胞器或细胞内结构产生一定影响，并最终对细胞的生命活动起到重要调节作用。HA与细胞内受体的结合及功能在未来值得更深入的研究。

参考文献

- [1] Valachová K, Hassan ME, Šoltés L. Hyaluronan: sources, structure, features and applications. *Molecules*, 2024, 29(3): 739
- [2] Karalis T, Skandalis SS. Hyaluronan network: a driving force in cancer progression. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(1): C145-C158
- [3] Tammi R, Rilla K, Pienimäki JP, et al. Hyaluronan enters keratinocytes by a novel endocytic route for catabolism. *J Biol Chem*, 2001, 276(37): 35111-35122
- [4] Chiesa E, Greco A, Riva F, et al. CD44-Targeted carriers: the role of molecular weight of hyaluronic acid in the uptake of hyaluronic acid-based nanoparticles. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(1): 103
- [5] Skandalis SS. CD44 intracellular domain: a long tale of a short tail. *Cancers*, 2023, 15(20): 5041
- [6] Price ZK, Lokman NA, Sugiyama M, et al. Disabled-2: a protein up-regulated by high molecular weight hyaluronan has both tumor promoting and tumor suppressor roles in ovarian cancer. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(11): 320
- [7] Cirillo N. The Hyaluronan/CD44 axis: a double-edged sword in cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15812
- [8] Yang C, Cao M, Liu H, et al. The high and low molecular weight forms of hyaluronan have distinct effects on CD44 clustering. *J Biol Chem*, 2012, 287(51): 43094-43107
- [9] Wolny PM, Banerji S, Gounou C, et al. Analysis of CD44-hyaluronan interactions in an artificial membrane system. *J Biol Chem*, 2010, 285(39): 30170-30180
- [10] Weng X, Maxwell-Warburton S, Hasib A, et al. The membrane receptor CD44: novel insights into metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(5): 318-332
- [11] Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(1): 33-45
- [12] Wang PS, Liu Z, Sweef O, et al. Long noncoding RNA ABHD11-AS1 interacts with SART3 and regulates CD44 RNA alternative splicing to promote lung carcinogenesis. *Environ Int*, 2024, 185: 108494
- [13] Lesley J, English N, Charles C, et al. The role of the CD44 cytoplasmic and transmembrane domains in constitutive and inducible hyaluronan binding. *Eur J Immunol*, 2000, 30(1): 245-253
- [14] Jiang H, Peterson RS, Wang W, et al. A requirement for

- the CD44 cytoplasmic domain for hyaluronan binding, pericellular matrix assembly, and receptor-mediated endocytosis in COS-7 cells. *J Biol Chem*, 2002, 277 (12): 10531-10538
- [15] Vigetti D, Karousou E, Viola M, et al. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2014, 1840(8): 2452-2459
- [16] Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev*, 2000, 14(2): 163-176
- [17] Yang Y, Li H, Fotopoulou C, et al. Toll-like receptor-targeted anti-tumor therapies: advances and challenges. *Front Immunol*, 2022, 13: 1049340
- [18] Jiang D, Liang J, Fan J, et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med*, 2005, 11(11): 1173-1179
- [19] Tavianatou AG, Caon I, Franchi M, et al. Hyaluronan: molecular size-dependent signaling and biological functions in inflammation and cancer. *FEBS J*, 2019, 286(15): 2883-2908
- [20] Bourguignon LYW, Wong G, Earle CA, et al. Interaction of low molecular weight hyaluronan with CD44 and toll-like receptors promotes the actin filament-associated protein 110-actin binding and MyD88-NF κ B signaling leading to proinflammatory cytokine/chemokine production and breast tumor invasion. *Cytoskeleton*, 2011, 68 (12): 671-693
- [21] Skandalis SS, Karalis T, Heldin P. Intracellular hyaluronan: importance for cellular functions. *Semin Canc Biol*, 2020, 62: 20-30
- [22] Campo GM, Avenoso A, D'Ascola A, et al. Hyaluronan differently modulates TLR-4 and the inflammatory response in mouse chondrocytes. *Biofactors*, 2012, 38 (1): 69-76
- [23] Nakamura K, Yokohama S, Yoneda M, et al. High, but not low, molecular weight hyaluronan prevents T-cell-mediated liver injury by reducing proinflammatory cytokines in mice. *J Gastroenterol*, 2004, 39(4): 346-354
- [24] Carvalho AM, Reis RL, Pashkuleva I. Hyaluronan receptors as mediators and modulators of the tumor microenvironment. *Adv Healthcare Mater*, 2023, 12(5): e2202118
- [25] del Fresno C, Otero K, Gomez-Garcia L, et al. Tumor cells deactivate human monocytes by up-regulating IL-1 receptor associated kinase-m expression via CD44 and TLR4. *J Immunol*, 2005, 174(5): 3032-3040
- [26] Han W, Lv Y, Sun Y, et al. The anti-inflammatory activity of specific-sized hyaluronic acid oligosaccharides. *Carbohydrate Polym*, 2022, 276: 118699
- [27] Hardwick C, Hoare K, Owens R, et al. Molecular cloning of a novel hyaluronan receptor that mediates tumor cell motility. *J Cell Biol*, 1992, 117(6): 1343-1350
- [28] Choi S, Wang D, Chen X, et al. Function and clinical relevance of RHAMM isoforms in pancreatic tumor progression. *Mol Canc*, 2019, 18(1): 92
- [29] Hinneh JA, Gillis JL, Moore NL, et al. The role of RHAMM in cancer: exposing novel therapeutic vulnerabilities. *Front Oncol*, 2022, 12: 982231
- [30] Tolg C, McCarthy JB, Yazdani A, et al. Hyaluronan and RHAMM in wound repair and the "Cancerization" of stromal tissues. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 1-18
- [31] Schatz-Siemers N, Chen YT, Chen Z, et al. Expression of the receptor for hyaluronic acid-mediated motility (RHAMM) in endometrial cancer is associated with adverse histologic parameters and tumor progression. *Appl Immunohistochem Mol Morphology*, 2020, 28(6): 453-459
- [32] Berdiaki A, Thrapsanioti LN, Giatagana EM, et al. RHAMM/hyaluronan inhibit β -catenin degradation, enhance downstream signaling, and facilitate fibrosarcoma cell growth. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11): 8937-8947
- [33] Maxwell CA, McCarthy J, Turley E. Cell-surface and mitotic-spindle RHAMM: moonlighting or dual oncogenic functions? *J Cell Sci*, 2008, 121(7): 925-932
- [34] Tolg C, Telmer P, Turley E, et al. Specific sizes of hyaluronan oligosaccharides stimulate fibroblast migration and excisional wound repair. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88479
- [35] Markasz L, Savani RC, Jonzon A, et al. CD44 and RHAMM expression patterns in the human developing lung. *Pediatr Res*, 2021, 89(1): 134-142
- [36] Messam BJ, Tolg C, McCarthy JB, et al. Rhamm is a multifunctional protein that regulates cancer progression. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10313
- [37] Wang J, Li D, Shen W, et al. RHAMM inhibits cell migration via the AKT/GSK3 β /Snail axis in luminal a subtype breast cancer. *Anatomical Record*, 2020, 303(9): 2344-2356
- [38] Harris EN, Cabral F. Ligand binding and signaling of HARE/Stabilin-2. *Biomolecules*, 2019, 9(7): 273
- [39] Harris EN, Baker E. Role of the hyaluronan receptor, stabilin-2/HARE, in health and disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3504
- [40] Politz O, Gratchev A, McCourt PAG, et al. Stabilin-1 and -2 constitute a novel family of fasciclin-like hyaluronan receptor homologues. *Biochem J*, 2002, 362 (1): 155-164
- [41] Day AJ, Milner CM. TSG-6: a multifunctional protein with anti-inflammatory and tissue-protective properties.

- [Matrix Biol](#), 2019, 78-79: 60-83
- [42] Zhou B, Weigel JA, Fauss LA, et al. Identification of the hyaluronan receptor for endocytosis (HARE). [J Biol Chem](#), 2000, 275(48): 37733-37741
- [43] Pandey MS, Baggenstoss BA, Washburn J, et al. The hyaluronan receptor for endocytosis (HARE) activates NF- κ B-mediated gene expression in response to 40-400-kDa, but not smaller or larger, hyaluronans. [J Biol Chem](#), 2013, 288(20): 14068-14079
- [44] Zhou B, Weigel JA, Saxena A, et al. Molecular cloning and functional expression of the rat 175-kDa hyaluronan receptor for endocytosis. [Mol Biol Cell](#), 2002, 13(8): 2853-2868
- [45] Harris EN, Weigel JA, Weigel PH. The human hyaluronan receptor for endocytosis (HARE/Stabilin-2) is a systemic clearance receptor for heparin. [J Biol Chem](#), 2008, 283(25): 17341-17350
- [46] Jackson DG. Hyaluronan in the lymphatics: the key role of the hyaluronan receptor LYVE-1 in leucocyte trafficking. [Matrix Biol](#), 2019, 78-79: 219-235
- [47] Michurina SV, Svechnikova NN, Kononkov VI, et al. Hyaluronic acid as a LYVE-1 receptor ligand in the lymphatic system of healthy human skin. [Bull Exp Biol Med](#), 2024, 176(5): 636-639
- [48] Mouta C, Nasser SM, Di Tomaso E, et al. LYVE-1 is not restricted to the lymph vessels: expression in normal liver blood sinusoids and down-regulation in human liver cancer and cirrhosis. [Cancer Res](#), 2001, 61(22): 8079-8084
- [49] Johnson LA, Banerji S, Lawrance W, et al. Dendritic cells enter lymph vessels by hyaluronan-mediated docking to the endothelial receptor LYVE-1. [Nat Immunol](#), 2017, 18(7): 762-770
- [50] Lawrance W, Banerji S, Day AJ, et al. Binding of hyaluronan to the native lymphatic vessel endothelial receptor LYVE-1 is critically dependent on receptor clustering and hyaluronan organization. [J Biol Chem](#), 2016, 291(15): 8014-8030
- [51] Lynskey NN, Banerji S, Johnson LA, et al. Rapid lymphatic dissemination of encapsulated group A streptococci via lymphatic vessel endothelial receptor-1 interaction. [PLoS Pathog](#), 2015, 11(9): e1005137
- [52] Prevo R, Banerji S, Ferguson DJP, et al. Mouse LYVE-1 is an endocytic receptor for hyaluronan in lymphatic endothelium. [J Biol Chem](#), 2001, 276(22): 19420-19430
- [53] Jauch AS, Wohlfeil SA, Weller C, et al. Lyve-1 deficiency enhances the hepatic immune microenvironment entailing altered susceptibility to melanoma liver metastasis. [Cancer Cell Int](#), 2022, 22(1): 398
- [54] Dai L, Qin Z. Role of lymphatic endothelium specific hyaluronan receptor 1 in virus infection and associated diseases. [J Med Virol](#), 2024, 96(2): e29457
- [55] Bono P, Rubin K, Higgins JMG, et al. Layilin, a novel integral membrane protein, is a hyaluronan receptor. [Mol Biol Cell](#), 2001, 12(4): 891-900
- [56] Murata M, Yudoh K, Shimizu H, et al. Layilin, a talin-binding hyaluronan receptor, is expressed in human articular chondrocytes and synoviocytes and is down-regulated by interleukin-1 β . [Modern Rheumatol](#), 2013, 23(3): 478-488
- [57] Glasgow JE, Byrnes JR, Barbee SD, et al. Identifying and antagonizing the interactions between layilin and glycosylated collagens. [Cell Chem Biol](#), 2022, 29(4): 597-604
- [58] Asano K, Arito M, Kurokawa MS, et al. Secretion of inflammatory factors from chondrocytes by layilin signaling. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2014, 452(1): 85-90
- [59] Pan J, Zhou H, Cooper L, et al. Layn is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric and colon cancers. [Front Immunol](#), 2019, 10: 6
- [60] Yang Y, Chen Z, Chu X, et al. Targeting LAYN inhibits colorectal cancer metastasis and tumor-associated macrophage infiltration induced by hyaluronan oligosaccharides. [Matrix Biol](#), 2023, 117: 15-30
- [61] Tsutiya A, Arito M, Tagashira T, et al. Layilin promotes mitochondrial fission by cyclin-dependent kinase 1 and dynamin-related protein 1 activation in HEK293T cells. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2021, 549: 143-149