

Wnt/ β -catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展

李悠然, 侯毅, 谷云飞, 陈邑岐, 竺平, 王浩

■背景资料

结直肠癌是高发病率和死亡率的恶性肿瘤, 实验研究发现Wnt/ β -catenin信号转导通路可以通过协调细胞的黏附、迁移、增殖、干细胞的形成等诸多事件, 从而对结直肠肿瘤发挥多方面的影响, 并据此在实验治疗上取得一定的进展。

李悠然, 侯毅, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029
谷云飞, 陈邑岐, 竺平, 王浩, 南京中医药大学附属医院肛肠外科 江苏省南京市 210029
李悠然, 在读博士, 主要从事中医外科学和肛肠病学研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81473565
江苏省“十二五”中医药重点学科基金资助项目, No. JS1301
作者贡献分布: 本文由谷云飞、陈邑岐及竺平设计; 文献搜集由王浩完成; 论文写作由李悠然与侯毅完成; 谷云飞审校。
通讯作者: 谷云飞, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院肛肠外科。
guyunfei127@126.com
电话: 0258-6617141
收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-03-10
接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Wnt/ β -catenin signaling pathway and colorectal cancer

You-Ran Li, Yi Hou, Yun-Fei Gu, Yi-Qi Chen, Ping Zhu, Hao Wang

You-Ran Li, Yi Hou, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Yun-Fei Gu, Yi-Qi Chen, Ping Zhu, Hao Wang, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473565; Key Subject of Chinese Medicine of Jiangsu Province of China, No. JS1301
Correspondence to: Yun-Fei Gu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. guyunfei127@126.com
Received: 2015-02-05 Revised: 2015-03-10
Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

The Wnt/ β -catenin signaling pathway is an

extensively studied Wnt signaling pathway. It plays a critical role in embryogenesis, organogenesis and tumorigenesis. Colorectal cancer has high rates of incidence and mortality, and it is critical to elucidate the mechanisms responsible for the pathogenesis of colorectal cancer. Molecular studies indicate that aberrant activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway occurs in colorectal cancer frequently, and this signaling pathway may provide new potential targets for the treatment of colorectal cancer. In this article, we give an overview of the Wnt/ β -catenin signaling pathway and discuss its relationship with colorectal cancer and its potential use as therapeutic targets for this malignancy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wnt/ β -catenin signaling pathway; Colorectal cancer; Research progress

Li YR, Hou Y, Gu YF, Chen YQ, Zhu P, Wang H. Wnt/ β -catenin signaling pathway and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1930-1936
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1930.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1930>

摘要

Wnt/ β -catenin信号通路(Wnt经典信号通路)是目前Wnt信号通路中研究较为深入的一条分支。他在从果蝇到人类的胚胎发育、组织器官形成以及肿瘤发生等重大事件中扮演重要角色。结直肠癌具有发病率和死亡率高的特征, 故对其机制进行深入地研究十分重要。结直肠癌的分子生物学研究经常可以发现Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活。因此,

■同行评议者

周晓武, 副主任
医师, 中国人民
解放军空军总医
院普外科

研究Wnt/ β -catenin信号通路可能为临床结直肠癌的治疗提供新的潜在靶点. 通过回顾近年来相关文献, 就Wnt/ β -catenin信号通路和其与结直肠癌的关系及以Wnt/ β -catenin信号通路为靶点的抗结直肠肿瘤研究做一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Wnt/ β -catenin信号通路; 结直肠肿瘤; 研究进展

核心提示: 基于Wnt/ β -catenin信号转导通路在调控结直肠肿瘤发生、发展、侵袭、转移等方面具有重要作用, 可以从其细胞膜水平、细胞质水平、细胞核水平等方面研发不同层次的分子靶向抗结直肠肿瘤药物, 为结直肠肿瘤治疗提供更多的选择.

李悠然, 侯毅, 谷云飞, 陈吕岐, 竺平, 王浩. Wnt/ β -catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1930-1936 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1930.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1930>

0 引言

全球范围内^[1]结直肠癌的发病率已位居第3位, 其中40%-50%患者都出现转移. 尽管在欧美国家^[2]的发病率有所下降, 但在经济转型国家中的发病率仍呈爆发性增长. 在我国^[3-6], 随着生活水平的不断提高带来的饮食结构的改变, 结直肠癌的发病率呈上升趋势, 对人民的健康和生命构成严重的威胁. Wnt信号通路可分为经典通路和非经典通路, 其中Wnt经典通路目前研究较为深入. 目前现有的研究资料^[7-9]表明Wnt经典信号转导途径在调控结直肠癌的发生、发展、侵袭、转移等方面具有重要的研究意义. 因此, 本文就Wnt经典信号通路在结直肠癌中的研究现状做一综述.

1 Wnt经典信号通路

Wnt经典信号通路即Wnt/ β -catenin信号途径, 在进化上具有高度保守性, 从果蝇到高等哺乳动物, 组成成员具有高度同源性. Wnt蛋白是由Wnt基因编码的一组富含半胱氨酸的分泌性糖蛋白家族, 以自分泌或旁分泌的方式激活, 然后与细胞表面基质及其特异性受体相互作用, 启动细胞内信号传导途径, 从而传导生长刺激信号, 参与不同的发育机制.

1.1 Wnt经典信号通路的组成 其主要成分包括Wnt家族分泌蛋白(Wnt)、卷曲家族跨膜受体蛋白(frizzled, Frz)、辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、支架蛋白(Axin)、细胞质内的松散蛋白(dishevelled, Dsh)、 β -连环蛋白(β -catenin)、结肠腺瘤样息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白、酪蛋白激酶1 α (casein kinase, CK1 α)、T细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhance factor, TCF/LEF)家族转录调节因子等.

1.2 Wnt经典信号通路转导模式 当前Wnt经典信号转导模式^[10]是细胞膜外的Wnt蛋白与卷曲蛋白和LRP5/6蛋白组成的受体复合物结合, 从而使Dsh蛋白磷酸化, 并与Axin结合, 引发 β -catenin降解复合物(主要由GSK-3 β 、Axin、APC组成)解体, 抑制细胞质中 β -catenin磷酸化降解过程. 未磷酸化的 β -catenin不断积累于细胞质, 然后转位进入细胞核, 与TCF/LEF结合, 启动下游基因转录. 没有Wnt信号分子存在的时候, β -catenin降解复合物被泛素连接酶复合体E3的亚单位 β -Trcp(β -transducin repeat-containing proteins)识别并泛素化, 然后被蛋白酶体降解. 当 β -catenin降解复合物崩解后, β -catenin在细胞质中的浓度保持稳定. 通过对 β -catenin降解复合物的内在组成成分的研究深入, 一种新的信号转导模型被提出^[11]. 没有Wnt信号分子存在的时候, 蛋白酶体需要对被 β -Trcp识别泛素化后的 β -catenin降解复合物反复崩解, 从而降解细胞质中的 β -catenin. 即使Axin已与LRP结合, β -catenin降解复合物仍然可以磷酸化 β -catenin, 但 β -Trcp对这种复合物的识别泛素化的功能被关闭. 新合成的 β -catenin逐渐积累.

2 Wnt经典信号通路的主要成员与结直肠癌的关系

APC蛋白: APC基因^[12]是一种抑癌基因, 定位于染色体5q21-q22, 其蛋白几乎在所有脏器表达, 但在正常结肠黏膜其mRNA水平特别高. APC蛋白分子量300 kDa, 在胞浆内表达, 氨基酸是一段重复序列, 具有调控细胞骨架的功能, 其中间区域存在与Axin、 β -catenin结合的位点, 羧基端直接和间接地影响 β -catenin与微管

■ 研究前沿

Wnt/ β -catenin信号转导通路作为介导肿瘤干细胞自我更新的重要途径是结直肠癌侵袭的机制研究的热点, 靶向治疗研究的重点是TCF/ β -catenin复合体和其下游靶基因. 开发不良反应更小、安全性更高的靶向药物尚需进一步探索.

■ 相关报道

β -catenin不仅可以作为抗肿瘤治疗的靶点, 而且可以作为肿瘤诊断和预后标志物。

间信号传递^[13]。APC基因是公认与结直肠癌发生的密切相关的重要基因。当APC基因发生突变时, 使其蛋白中原本应与 β -catenin结合的区域发生异常, 从而无法下调 β -catenin的表达, 并使其转移至细胞核, 引发细胞异常增殖, 最终导致结直肠癌的发生^[14]。

β -catenin: β -catenin^[15]是1980年由德国Walt Birchmeier在对细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)的研究过程中发现的。 β -catenin是Armadillo蛋白家族成员的一个亚型, 由CTNNB1基因(定位于染色体3p21.3-p22)产生, 不仅是一种细胞骨架蛋白, 而且是经典Wnt信号通路中关键调节因子, 在Wnt信号的刺激下, 胞浆中 β -catenin水平逐渐升高并转位至细胞核, 调节靶基因的表达, 引起细胞增殖分化的异常。 β -catenin本身是一种多功能蛋白, 分子量^[16]约92-95 kDa, 由781个氨基酸组成, 其中心区域42个氨基酸含有12个不完全重复序列的区域(被称为Arm repeats)。Arm repeats由3个 α 螺旋组成, 整个蛋白三维结构呈哑铃状的右手超螺旋结构。这种结构在与APC、Axin、TCF/LEF等蛋白结合的过程中起到重要的作用。 β -catenin氨基末端存在多个磷酸化位点, 与 β -catenin下调有关, 这些位点的突变或缺失, 可导致 β -catenin稳定和持续活化。此外, 细胞内的 β -catenin^[17]可以与E-cad形成特殊的复合体, 并直接连接到肌动蛋白细胞骨架上, 对保证上皮细胞的完整和功能具有重要意义。Vermeulen等^[18]发现结肠癌干细胞中 β -catenin转录活性表达较高, 并且肿瘤干细胞微环境中的分泌因子可能刺激自分泌的Wnt经典信号通路, 从而增强该信号通路的效应。也有学者^[19]观察到结直肠肿瘤侵袭面的癌细胞中 β -catenin在细胞核积聚, 而在肿瘤内部的癌细胞中 β -catenin在细胞膜积聚的现象, 结合“肿瘤干细胞学说”, 这可能是由于 β -catenin高表达导致肿瘤干细胞播散, 进而导致肿瘤的侵袭和转移。Huang等^[19]报道通过对大样本的散发性结直肠癌进行基因芯片分析, 发现细胞核内 β -catenin表达上调是其预后不良的独立因素之一。

Axin: Axin是一种大分子框架蛋白, 包含Wnt/ β -catenin信号途径中多个重要成员的结合位点。Kikuchi首次通过从大鼠克隆Axin阐释了其负性调节Wnt途径的作用机制, 随着研究

逐渐深入, 人们开始发现Axin对Wnt/ β -catenin通路实际上可以发挥双重调节的作用^[20]。一方面, Axin可以通过参与“破坏 β -catenin的复合物”形成, 促进 β -catenin的降解, 发挥抑制Wnt/ β -catenin通路的作用; 另一方面, Axin可以通过与LRP5/6的相互作用和加速GSK-3 β 进入细胞膜促进LRP5/6的磷酸化, 开启Wnt/ β -catenin通路。一项大型的队列研究^[21]显示Axin2在结直肠肿瘤的侵袭面和内部表达明显上调, 且主要分布在细胞质中, 提示Axin2表达上调可能是导致进展期结直肠癌致病原因之一。

Dsh: Dsh^[22]是机体组织细胞中广泛存在的胞浆蛋白, 当Wnt信号与相应细胞表面受体结合后, Dsh利用其PDZ结构域将信号转移至下游受体复合物上, 从而抑制 β -catenin的降解, 是Wnt信号通路中的正性调节因子。以往认为DIX结构域在Dsh和Axin的相互作用中发挥作用, 从而为Axin和GSK-3 β 的重定位提供平台, 促进LRP6的磷酸化以发起下游信号。最新研究^[23,24]发现Dsh和Axin的DIX结构域并不直接作用, DIX之后的序列对Dsh-Axin的相互作用也是必要的。一项对60例台湾结直肠癌伴肝转移患者的研究发现55%(33/60)结直肠肿瘤标本中DVL1过度表达并集中在细胞质中, 其研究者认为DVL1过度表达程度与肿瘤侵袭的深度、周围神经的侵犯以及肝转移的状态具有相关性。

Frz: 卷曲蛋白是Wnt的受体, 是一种7次跨膜蛋白, 结构类似于G蛋白耦联型受体。完整的卷曲蛋白结构^[25]包括了胞外N端富含半胱氨酸的结构域(cysteine rich domain, CRD), CRD结构是Frz配体连接位点, 能与Wnt结合。近来有研究表明Frz的表达可能影响着结直肠癌生物学特性和肿瘤微环境^[26]。

3 Wnt经典信号通路对结直肠肿瘤的影响

结直肠肿瘤的发生发展是多因素、多基因、多阶段渐进性累积的演变过程, 其中Wnt经典信号转导途径在调控其发生、发展、侵袭、转移等方面具有重要作用。尽管Wnt经典信号存在多种负性调节因子, 但其并非单纯调控单一事件, 而是通过协调细胞的黏附、迁移、增殖、干细胞的形成等诸多事件, 从而对结直肠肿瘤发挥多方面的影响。

3.1 Wnt经典信号通路的异常激活导致结直肠癌的发生 85%遗传性和散发性的结直肠癌都是由

■ 创新盘点

本文综述了Wnt/ β -catenin信号转导通路调控结直肠癌的发生发展以及侵袭转移等方面的作用机制以及基于该通路的靶向治疗, 为深入研究结直肠癌的机制和药物提供理论依据和思路。

于APC基因和 β -catenin基因突变引起Wnt经典信号通路的异常激活造成。因此, 在遗传性非息肉性结直肠癌(hereditary non polyposis colorectal cancer, HNPCC)的肿瘤标本^[27]中可以发现Wnt经典信号通路中 β -catenin、E-cad、TCF-4、PTEN的表达异常。在大部分的结直肠癌中也经常可以发现Wnt经典通路中APC、Axin基因的功能缺失突变或 β -catenin氨基端丝/苏氨酸降解控制区域突变。目前一般认为Wnt通路的异常激活引发结肠癌的机制与Wnt维持隐窝干细胞和增殖前体细胞的机制类似, 通过调控下游靶基因cyclinD和c-myc的基因表达, 使细胞长久维持在一个不断增殖的类似于前体细胞的状态, 也为其他的致癌突变提供了一个窗口。

3.2 Wnt经典信号通路对结直肠肿瘤的进展、侵袭和转移的影响 2001年Reya等^[28,29]提出“肿瘤干细胞学说”, 认为肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中、为数不多具有自我更新能力、多分化潜能和无限增殖的细胞。2006年英美两国的癌症研究协会^[30]将肿瘤干细胞定义为肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞群的细胞。该学说^[31]认为肿瘤干细胞的侵袭、转移等生物学特征决定了肿瘤的进展、复发和转移。肿瘤干细胞的特性使其可能作为“种子”转移到远处的器官或组织, 从而在受到特异趋化因子受体调节的情况下, 增殖形成与原发肿瘤类型完全相同的肿瘤。随着从结直肠癌中分离得到以CD133、CD44及CD166为标志物的一系列肿瘤干细胞^[32], 为结直肠癌干细胞存在提供实验依据。Wnt经典信号通路是已被证明介导肿瘤干细胞自我更新的重要途径之一。Vermeulen等^[18]与Prasetyanti等^[33]发现结肠癌干细胞中 β -catenin转录活性表达较高, 并且肿瘤干细胞微环境中的分泌因子可能刺激自分泌的Wnt经典信号通路, 从而增强该信号通路的效应。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的概念由Greenberg和Hay于1982年率先提出, 是上皮细胞失去上皮特性获得间质细胞表型的一种生物现象^[34]。发生EMT的上皮细胞的特性蛋白(如E-cad)表达下调, 间质细胞的表型蛋白(如N钙黏素)表达上调, 尽管逐渐丧失原有的上皮细胞特性, 但获得了间质细胞的特性, 因此, 表现出迁移和运动能力增强, 可发生浸润和转移^[35]。大部分散发性的

结直肠癌的肿瘤组织侵袭前沿发生EMT的肿瘤细胞大多具有干细胞特性。E-cad^[36]是细胞连接的重要分子, 参与介导上皮型细胞的黏附、胚胎发育以及正常上皮中上皮细胞层的形成和维持。在Wnt经典信号中, E-cad可以与细胞内的 β -catenin形成特殊地复合体, 并直接连接到肌动蛋白细胞骨架上, 从而保证上皮细胞的完整和功能发挥。E-cad的缺失或下调是EMT发生过程中的重要标志。Wnt经典信号通路的异常与EMT具有相关性。有研究^[37]发现Wnt经典信号激活可以使Slug、Snail、Twist过度表达, 由于Slug、Snail、Twist是E-cad的抑制剂, E-cad合成减少, 有助于结直肠肿瘤细胞发生EMT, 脱离原组织, 同时, 异常激活的Wnt经典信号会导致细胞核内 β -catenin高表达, 使癌细胞具备了EMT和干细胞形成的能力, 加重结直肠肿瘤的侵袭和转移。

4 以Wnt经典信号通路为靶点的抗肿瘤治疗进展

基于Wnt经典信号通路在结直肠肿瘤的发生发展以及侵袭转移中发挥重要作用以及信号通路自身的复杂性, 可以通过在细胞膜水平抑制细胞膜受体与Wnt配体结合、在细胞质水平抑制信号通路中的 β -catenin水平或成员蛋白水平、在细胞核水平抑制TCF/ β -catenin复合体及其靶基因等方面研发不同层次的抗结直肠肿瘤药物。

4.1 细胞膜水平 目前已知的四大类Wnt拮抗因子, 分别是分泌型卷曲相关蛋白sFRP(secreted frizzled-related protein, sFRP)、Wnt抑制因子WIF(Wnt inhibitory factor)、DKK家族(Dickkopf family)、Wise/Sost家族蛋白。他们都属于分泌型糖蛋白, 前二者能与Wnt结合, 从而竞争性抑制Wnt与Frz/LRP受体结合, 后二者能与LRP5/6结合而阻遏信号通路的传导。sFRP^[38]是Wnt信号通路最早被发现的胞外拮抗剂, 可通过竞争性抑制抑制Frz家族跨膜受体蛋白与Wnt蛋白结合, 从而抑制Wnt经典信号通路。实验证明在结肠癌中, 即使Wnt经典信号通路的下游组分存在变异, 恢复表达sFRP仍然能够减少Wnt经典信号通路的表达。一项采用逆转录PCR和免疫组织化学技术对60例结直肠肿瘤标本进行sFRP1、 β -catenin和E-cad与临床病理因素的相关性分析的研究表明下调sFRP1在结直肠癌中的表达可以使Wnt经典信号通路异常激活, 从而导致 β -catenin和E-cad的异常表达, 因此, 其有望

应用要点

Wnt/ β -catenin信号转导通路与结直肠癌关系密切, 为进一步探讨通路中各组分及相互作用机制以及研发抗肿瘤药物提供应用前景。

成为抗结直肠癌的新治疗靶点^[39]。WIF可以抑制Wnt蛋白活性, 从而阻断信号通路的传导, 抑制结直肠癌细胞增殖。大量的研究表明姜黄素及其衍生物可以靶向作用于结直肠癌细胞Wnt经典信号通路, 其中双去氧基姜黄素已被证实通过对WIF-1启动子低甲基化恢复WIF-1表达, 下调Wnt经典信号通路^[40]。DKK家族包括4个基因(DKK1-4)和一个DKK3相关基因DKK1L。DKK蛋白是由255-350个氨基酸残基构成的糖蛋白, 包括信号序列和两个富含半胱氨酸恒定区。来自日本的一项关于结直肠癌的体内和体外实验研究^[41]发现大多数结直肠癌标本中Dickkopf-4和-2表达上调, 这种异常表达的现象可被视为Wnt经典信号通路已被异常激活的标志。

4.2 细胞质水平

4.2.1 β -catenin水平: β -catenin由胞浆向胞内转位作为Wnt经典信号通路被激活的关键标志。调控 β -catenin水平是抗肿瘤治疗中的重要作用靶点。目前主要是基于蛋白和基因两个方面来调控 β -catenin水平。

近来研究^[42]显示非甾体抗炎药物可以调控 β -catenin蛋白水平作为结直肠肿瘤的化学预防药物。以舒林酸为例, 实验发现其通过降低 β -catenin转录的蛋白水平抑制Wnt经典信号通路的原理, 抑制人结肠癌细胞的生长并诱导其凋亡。但传统非甾体抗炎药物(如舒林酸、阿司匹林)作为抗癌药物时的严重不良反应也不容忽视。因此, 开发不良反应更小、安全性更高的非甾体抗炎药物衍生物是值得探索的方向。基于这个思路, 已有实验研究^[43]显示酿酒米可以抑制结肠癌细胞的增殖和诱导其凋亡, 并通过Wnt经典信号通路抑制COX-2和 β -catenin的蛋白表达水平降低结肠肿瘤的发生率。

随着分子生物学和遗传工程的发展, 基因治疗应运而生, 反义RNA和RNA干扰技术便是其中之一。既往通过反义RNA和RNA干扰技术抑制 β -catenin基因(CTNNB1)表达抑制结肠肿瘤细胞(Sw480、Colo201、DLD1)的增殖、非贴附性生长已得到相关研究^[44]的进一步肯定。最新的一项研究^[45]采用RNA干扰技术下调CTNNB1表达, 可以观察到LoVo细胞系的浸润、迁移明显受到抑制, 并推测其机制可能是通过下调CTNNB1表达, 降低了MMP-7和CD44v6的蛋白表达。这些结果表明 β -catenin在结肠肿瘤细胞的生长中扮演了重要的角色, 开发使CTNNB1失活的靶向药物治疗结肠肿瘤

的新方向。

4.2.2 信号通路成员蛋白水平: 由于在Wnt经典信号通路成员蛋白中存在许多具有抑制肿瘤作用的负性调节因子, 因此, 信号通路的负性调节因子也是抗肿瘤的靶点。以GSK-3 β 为例, 黄酮类的木犀草素可以通过下调磷酸化的GSK-3 β , 降低 β -catenin介导的核因子转导活性, 抑制Wnt经典信号通路, 从而使HCT-15结肠肿瘤细胞阻滞于G₂/M期^[46]。

4.3 细胞核水平 尽管高通量筛选已经发现许多抑制Wnt经典信号通路上游的药物, 但是其无法在下游突变的结直肠肿瘤中发挥疗效^[47]。细胞核内TCF/ β -catenin复合体启动下游靶基因的转录诱发肿瘤的产生是异常激活的Wnt经典信号通路的效应结果。据此, 以TCF/ β -catenin复合体和其下游靶基因作为靶点, 不仅适用于Wnt/ β -catenin上游过度激活的结直肠肿瘤, 也可应用于Wnt/ β -catenin下游突变的结直肠肿瘤, 具有重大的突破意义。近年来, 通过高通量化合物筛选出许多菌类化合物(如2,4-二胺-奎唑啉)抑制TCF/ β -catenin复合体的转录活性。目前已有学者报道通过导向化合物ICG-001选择性结合结肠癌SW480细胞中cAMP效应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein binding protein, CBP), 影响 β -catenin与CBP的结合, 抑制了TCF/ β -catenin复合体对下游靶基因的调节, 并在随后的裸鼠动物模型中得到验证^[48]。在结肠癌细胞中选择性复制的溶瘤腺病毒也可以抑制TCF/ β -catenin复合体的转录活性达到使癌细胞裂解死亡的结果^[49]。白藜芦醇是这方面研究结直肠癌的代表性药物, 可以作用于Wnt经典信号通路下游靶基因cyclinD1和GSK3 β , 但不改变 β -catenin的数量及其在细胞质和细胞核内的分布。免疫共沉淀结合体外分析证实白藜芦醇可以抑制TCF/ β -catenin复合体转录活性, 从而抑制Wnt经典信号通路^[50]。

5 结论

Wnt经典信号通路的开启和关闭影响着胚胎的发育、细胞分化和生长代谢, 当然也与结直肠癌的发生、发展有密切关系。此信号通路的靶基因在结直肠肿瘤的形成和侵袭转移中作用显著, 此外还与Notch、Hedgehog、TGF- β 等其他几条重要的信号通路相互交织、协同, 共同参与结直肠癌的发生、演变。信号通路间的通讯尽管增加Wnt经典信号通路的复杂性, 但

同时也有利于开发不同层次的靶向治疗药物。随着分子生物学的发展, 未来可以诞生更多基于Wnt经典信号通路的抗结直肠癌的分子靶向药物, 为结直肠肿瘤治疗提供更多的选择。

6 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688-1694 [PMID: 19505900 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0090]
- 卫生部医政司, 结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范(2010年版). 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 865-875
- 汪建平. 中国《结直肠癌诊疗规范(2010年版)》解读. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 1-4
- 汪建平. 中国结直肠癌诊疗现状-进步与局限并存. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 989-992
- 何振华, 张森. 结直肠癌NCCN、NICE指南及中国卫生部诊疗规范的比较. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1297-1302
- Shim AR, Dong GZ, Lee HJ, Ryu JH. Atractylochromene Is a Repressor of Wnt/ β -Catenin Signaling in Colon Cancer Cells. *Biomol Ther (Seoul)* 2015; 23: 26-30 [PMID: 25593640 DOI: 10.4062/biomolther.2014.095]
- Oh S, Gwak J, Park S, Yang CS. Green tea polyphenol EGCG suppresses Wnt/ β -catenin signaling by promoting GSK-3 β - and PP2A-independent β -catenin phosphorylation/degradation. *Biofactors* 2014; 40: 586-595 [PMID: 25352148 DOI: 10.1002/biof.1185]
- Li TW, Peng H, Yang H, Kurniawidjaja S, Panthaki P, Zheng Y, Mato JM, Lu SC. S-Adenosylmethionine and methylthioadenosine inhibit β -catenin signaling by multiple mechanisms in liver and colon cancer. *Mol Pharmacol* 2015; 87: 77-86 [PMID: 25338671 DOI: 10.1124/mol.114.095679]
- Kimelman D, Xu W. beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene* 2006; 25: 7482-7491 [PMID: 17143292 DOI: 10.1038/sj.onc.1210055]
- Li VS, Ng SS, Boersema PJ, Low TY, Karthaus WR, Gerlach JP, Mohammed S, Heck AJ, Maurice MM, Mahmoudi T, Clevers H. Wnt signaling through inhibition of β -catenin degradation in an intact Axin1 complex. *Cell* 2012; 149: 1245-1256 [PMID: 22682247 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.002]
- Roberts DM, Pronobis MI, Poulton JS, Kane EG, Peifer M. Regulation of Wnt signaling by the tumor suppressor adenomatous polyposis coli does not require the ability to enter the nucleus or a particular cytoplasmic localization. *Mol Biol Cell* 2012; 23: 2041-2056 [PMID: 22513088 DOI: 10.1091/mic.E11-11-0965]
- Bahmanyar S, Nelson WJ, Barth AI. Role of APC and its binding partners in regulating microtubules in mitosis. *Adv Exp Med Biol* 2009; 656: 65-74 [PMID: 19928353 DOI: 10.1007/978-1-4419-1145-2_6]
- Scholer-Dahirel A, Schlabach MR, Loo A, Bagdasarian L, Meyer R, Guo R, Woolfenden S, Yu KK, Markovits J, Killary K, Sonkin D, Yao YM, Warmuth M, Sellers WR, Schlegel R, Stegmeier F, Mosher RE, McLaughlin ME. Maintenance of adenomatous polyposis coli (APC)-mutant colorectal cancer is dependent on Wnt/ β -catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 17135-17140 [PMID: 21949247 DOI: 10.1073/pnas.1104182108]
- Tan CW, Gardiner BS, Hirokawa Y, Layton MJ, Smith DW, Burgess AW. Wnt signalling pathway parameters for mammalian cells. *PLoS One* 2012; 7: e31882 [PMID: 22363759 DOI: 10.1371/journal.pone.0031882]
- Rosenbluh J, Wang X, Hahn WC. Genomic insights into WNT/ β -catenin signaling. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35: 103-109 [PMID: 24365576 DOI: 10.1016/j.tips.2013.11.007]
- Chang HY, Kao MC, Way TD, Ho CT, Fu E. Diosgenin suppresses hepatocyte growth factor (HGF)-induced epithelial-mesenchymal transition by down-regulation of Mdm2 and vimentin. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 5357-5363 [PMID: 21504235 DOI: 10.1021/jf200598w]
- Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, Cameron K, de Jong JH, Borovski T, Tuynman JB, Todaro M, Merz C, Rodermond H, Sprick MR, Kemper K, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 468-476 [PMID: 20418870 DOI: 10.1038/ncb2048]
- Huang D, Du X. Crosstalk between tumor cells and microenvironment via Wnt pathway in colorectal cancer dissemination. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1823-1827 [PMID: 18350618 DOI: 10.3748/wjg.14.1823]
- Song X, Wang S, Li L. New insights into the regulation of Axin function in canonical Wnt signaling pathway. *Protein Cell* 2014; 5: 186-193 [PMID: 24474204 DOI: 10.1007/s13238-014-0019-2]
- Schaal U, Grenz S, Merkel S, Rau TT, Hadjihannas MV, Kremmer E, Chudasama P, Croner RS, Behrens J, Stürzl M, Naschberger E. Expression and localization of axin 2 in colorectal carcinoma and its clinical implication. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1469-1478 [PMID: 23702820 DOI: 10.1007/s00384-013-1709-6]
- Punchihewa C, Ferreira AM, Cassell R, Rodrigues P, Fujii N. Sequence requirement and subtype specificity in the high-affinity interaction between human frizzled and dishevelled proteins. *Protein Sci* 2009; 18: 994-1002 [PMID: 19388021 DOI: 10.1002/pro.109]
- Qin Y, Li L, Pan W, Wu D. Regulation of phosphatidylinositol kinases and metabolism by Wnt3a and Dvl. *J Biol Chem* 2009; 284: 22544-22548 [PMID: 19561074 DOI: 10.1074/jbc.M109.014399]
- Huang MY, Yen LC, Liu HC, Liu PP, Chung FY, Wang TN, Wang JY, Lin SR. Significant overexpression of DVL1 in Taiwanese colorectal cancer patients with liver metastasis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 20492-20507 [PMID: 24129181 DOI: 10.3390/ijms141020492]
- Janda CY, Waghay D, Levin AM, Thomas C, Garcia KC. Structural basis of Wnt recognition by Frizzled. *Science* 2012; 337: 59-64 [PMID: 22653731 DOI: 10.1126/Science.1222879]
- Planutis K, Planutiene M, Nguyen AV, Moyer MP, Holcombe RF. Invasive colon cancer, but not non-invasive adenomas induce a gradient effect of Wnt

名词汇释

高通量筛选 (HTS) 技术: 简言之就是可以通过一次实验获得大量的信息, 并从中找到有价值的信息。

同行评价

本文比较全面和深入综述了Wnt/ β -catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展, 研究本身比较重要, 条理清晰, 逻辑性强, 具有一定的新颖性。

- 27 Isinger-Ekstrand A, Therkildsen C, Bernstein I, Nilbert M. Deranged Wnt signaling is frequent in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Fam Cancer* 2011; 10: 239-243 [PMID: 21132538 DOI: 10.1007/s10689-010-9406-x]
- 28 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111 [PMID: 11689955]
- 29 Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; 434: 843-850 [PMID: 15829953 DOI: 10.1038/nature03319]
- 30 Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 9339-9344 [PMID: 16990346 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3126]
- 31 Stoica G. Cancer stem cells: Current status and future directions. *Vet J* 2015 Feb 7. [Epub ahead of print] [PMID: 25744804 DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.02.002]
- 32 Du L, Wang H, He L, Zhang J, Ni B, Wang X, Jin H, Cahuzac N, Mehrpour M, Lu Y, Chen Q. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6751-6760 [PMID: 18980968 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1034]
- 33 Prasetyanti PR, Zimmerlin CD, Bots M, Vermeulen L, Melo Fde S, Medema JP. Regulation of stem cell self-renewal and differentiation by Wnt and Notch are conserved throughout the adenoma-carcinoma sequence in the colon. *Mol Cancer* 2013; 12: 126 [PMID: 24144042 DOI: 10.1186/1476-4598-12-126]
- 34 Landis-Piowar KR, Iyer NR. Cancer chemoprevention: current state of the art. *Cancer Growth Metastasis* 2014; 7: 19-25 [PMID: 24987270 DOI: 10.4137/CGM.s11288]
- 35 Costabile V, Duraturo F, Delrio P, Rega D, Pace U, Liccardo R, Rossi GB, Genesio R, Nitsch L, Izzo P, De Rosa M. Lithium chloride induces mesenchymal-to-epithelial reverting transition in primary colon cancer cell cultures. *Int J Oncol* 2015; 46: 1913-1923 [PMID: 25738332 DOI: 10.3892/ijo.2015.2911]
- 36 Xiao S, Liu L, Lu X, Long J, Zhou X, Fang M. The prognostic significance of bromodomain PHD-finger transcription factor in colorectal carcinoma and association with vimentin and E-cadherin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 Feb 26. [Epub ahead of print] [PMID: 25716692 DOI: 10.1007/s00432-015-1937-y]
- 37 Stemmer V, de Craene B, Berx G, Behrens J. Snail promotes Wnt target gene expression and interacts with beta-catenin. *Oncogene* 2008; 27: 5075-5080 [PMID: 18469861 DOI: 10.1038/onc.2008.140]
- 38 Bovolenta P, Esteve P, Ruiz JM, Cisneros E, Lopez-Rios J. Beyond Wnt inhibition: new functions of secreted Frizzled-related proteins in development and disease. *J Cell Sci* 2008; 121: 737-746 [PMID: 18322270 DOI: 10.1242/jcs.026096]
- 39 Ou YR, Liu J, Gao S, Jing GY, Cheng ZN, Dong XQ. pathway receptor frizzled 1 (Fz1) expression in the tumor microenvironment. *J Transl Med* 2013; 11: 50 [PMID: 23442549 DOI: 10.1186/1479-5876-11-50]
- 40 Mimeault M, Batra SK. Potential applications of curcumin and its novel synthetic analogs and nanotechnology-based formulations in cancer prevention and therapy. *Chin Med* 2011; 6: 31 [PMID: 21859497 DOI: 10.1186/1749-8546-6-31]
- 41 Matsui A, Yamaguchi T, Maekawa S, Miyazaki C, Takano S, Uetake T, Inoue T, Otaka M, Otsuka H, Sato T, Yamashita A, Takahashi Y, Enomoto N. DICKKOPF-4 and -2 genes are upregulated in human colorectal cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1923-1930 [PMID: 19659606 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01272.x]
- 42 Tai WP, Hu PJ, Wu J, Lin XC. The inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway in human colon cancer cells by sulindac. *Tumori* 2014; 100: 97-101 [PMID: 24675499 DOI: 10.1700/1430.15823]
- 43 Tan BL, Esa NM, Rahman HS, Hamzah H, Karim R. Brewers' rice induces apoptosis in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats via suppression of cell proliferation and the Wnt signaling pathway. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 304 [PMID: 25129221 DOI: 10.1186/1472-6882-14-304]
- 44 Herbst A, Jurinovic V, Krebs S, Thieme SE, Blum H, Göke B, Kolligs FT. Comprehensive analysis of β -catenin target genes in colorectal carcinoma cell lines with deregulated Wnt/ β -catenin signaling. *BMC Genomics* 2014; 15: 74 [PMID: 24467841 DOI: 10.1186/1471-2164-15-74]
- 45 Han J, Gao B, Jin X, Xu Z, Li Z, Sun Y, Song B. Small interfering RNA-mediated downregulation of beta-catenin inhibits invasion and migration of colon cancer cells in vitro. *Med Sci Monit* 2012; 18: BR273-BR280 [PMID: 22739727 DOI: 10.12659/MSM.883205]
- 46 Pandurangan AK, Dharmalingam P, Sadagopan SK, Ramar M, Munusamy A, Ganapasam S. Luteolin induces growth arrest in colon cancer cells through involvement of Wnt/ β -catenin/GSK-3 β signaling. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2013; 32: 131-139 [PMID: 24099426]
- 47 Wang H, Zhou H, Zou Y, Liu Q, Guo C, Gao G, Shao C, Gong Y. Resveratrol modulates angiogenesis through the GSK3 β / β -catenin/TCF-dependent pathway in human endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1386-1395 [PMID: 20696143 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.07.034]
- 48 Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells? *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3153-3162 [PMID: 20530697 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2943]
- 49 Kaplan JM. Adenovirus-based cancer gene therapy. *Curr Gene Ther* 2005; 5: 595-605 [PMID: 16457649 DOI: 10.2174/156652305774964677]
- 50 Chen HJ, Hsu LS, Shia YT, Lin MW, Lin CM. The β -catenin/TCF complex as a novel target of resveratrol in the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 1143-1153 [PMID: 22935447 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.08.011]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

