

## 大肠癌干细胞相关 Wnt 信号通路调控分子的研究进展

### Progress on research of the regulatory molecules of Wnt signaling pathway in colorectal cancer stem cells

宋乐乐<sup>1,2</sup>综述;李月敏<sup>1</sup>审阅(1. 解放军第309医院放疗科,北京100091;2. 博尔诚(北京)科技有限公司,北京100176)

**[摘要]** 大肠癌是中国发病率排名第三的癌症。虽然近年来手术技术和术后化疗效果已经取得不小的进展,但大肠癌的预后仍不令人满意,主要原因是肿瘤的复发和转移。大肠癌干细胞 Wnt 信号通路在肿瘤复发和转移中起重要作用,并已成为抗癌药物研发的新靶点。大肠癌干细胞 Wnt 信号通路的失调导致细胞内  $\beta$ -catenin 水平升高,继而激活一系列致癌相关基因。因此,如果针对 Wnt 信号通路的小分子靶向药物可阻止或逆转这些异常变化,将有助于治疗大肠癌。本文对以 Wnt 通路为靶标的小分子药物的研究现状进行了回顾,并展望其未来可能的发展方向。

**[关键词]** 大肠癌;靶向治疗;Wnt 信号通路;癌干细胞; $\beta$ -catenin

**[中图分类号]** R735.3;R730.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2015)06-0806-05

目前认为大肠癌干细胞来源于正常大肠隐窝干细胞,位于正常隐窝底部区域或 +4 的位置,并分化为正常情况下各种腺细胞<sup>[1]</sup>。在大肠癌中,由于异常的细胞生长和分化,这些细胞分化为成熟的癌细胞。在炎症介质的刺激下,另一种类型的干细胞——间充质干细胞(mesenchyme stem cell, MSC),可促进大肠癌组织的生长、转移和血管生成<sup>[2]</sup>。因此,大肠癌有可能在癌干细胞和 MSC 共同作用下形成。自我更新是癌干细胞维持自身和分化为成熟癌细胞的关键特性<sup>[3]</sup>。已经确认多条细胞内信号通路与肿瘤发生和癌干细胞自我更新有关,包括 Notch、PI3K/Akt、Hedgehog 和 Wnt 信号通路;其中 Wnt 通路在胚胎发育和癌症发生中,尤其在细胞分化、组织分型、以及对细胞不对称分裂的控制方面,均有显著作用<sup>[4,5]</sup>。Wnt 信号通路的调节包括四个水平的调节,即细胞外和细胞膜水平、胞质水平、细胞核水平及与其他信号转导通路相互作用水平,它们也是药物作用靶点。

### 1 Wnt 信号通路细胞外水平的调控分子

#### 1.1 Porcupine(Porc) (Porcn)

研究<sup>[6]</sup>表明,Porcn 可能参与 Wnt 蛋白的脂质修饰,并且在分泌活性 Wnt 配体并指导其正确分布、以及 Wnt 蛋白膜转运方面是必不可少的。研究者以 L-Wnt-STF 细胞株为对象,使用基于细胞的 Wnt/ $\beta$ -catenin 报告基因分析,得到一种新型的 Porcn 靶向型 Wnt 拮抗剂,即 Wnt 生成抑制剂(inhibitors of Wnt production, IWP)。IWP 与 Porcn 竞争性结合并

阻碍了 Wnt 棕榈酰化,从而抑制 Wnt 的产生<sup>[7]</sup>。

#### 1.2 蓬乱蛋白(dishevelled, DVL)-卷曲蛋白(frizzled, FZD)

NSC668036 通过结合 DVL 的 PZD 域并阻止 DVL 与 FZD 的相互作用<sup>[8]</sup>。然而,由于该化合物在体内降低 Wnt 诱导激活的 T 特异性转录因子(T cell-specific transcription factor, TCF)靶基因 *Siamois* 的效果不明显,可能不能成为肿瘤治疗药物。3289-8625 与 DVL 的 PDZ 域相互作用,在低微摩尔水平有效阻断 Wnt3a 诱导的信号<sup>[9]</sup>。另外,Chen 等<sup>[10]</sup>报道,氯硝柳胺通过促进 FZD-1 的内吞作用和下调 DVL-2 蛋白,抑制 Wnt3a 激活的 *LEF/TCF* 报告基因活性并削弱  $\beta$ -catenin 的稳定性;氯硝柳胺可能通过消耗 Wnt 通路的上游信号分子,如 FZD 和 DVL,负性调节 Wnt 信号通路。

### 2 Wnt 信号通路胞质水平的调控分子

#### 2.1 Axin

一种被称为 Wnt 反应抑制剂(inhibitors of Wnt

**[基金项目]** 中国博士后科学基金特别项目资助(No. 201003778);中国博士后科学基金资助(No. 20090461439)。Project supported by the Postdoctoral Science Foundation Special Project of China (No. 201003778), and the Postdoctoral Science Foundation of China (No. 20090461439)

**[作者简介]** 宋乐乐(1979-),男,北京市人,博士,副研究员,硕士生导师,主要从事肿瘤发病机制、肿瘤诊断与治疗以及钙离子通道结构、功能和相关疾病的研究,E-mail:songlele@sina.com

**[通信作者]** 李月敏(Li Yue-min, corresponding author),E-mail:liyue-min224@sina.com

response, IWR)的小分子可通过直接与 Axin 结合并稳定 Axin 从而抑制 Wnt 信号<sup>[7]</sup>。Axin 蛋白水平的升高可以代偿 APC 肿瘤抑制功能的损失,这种代偿是通过重建  $\beta$ -catenin 蛋白水平的调控以及拮抗异常转录促进生长基因的激活来实现的。另一个小分子 XAV939 通过稳定 Axin 选择性地抑制  $\beta$ -catenin 介导的转录<sup>[11]</sup>。进一步研究<sup>[12]</sup>发现,XAV939 通过抑制端锚聚合酶 1 和端锚聚合酶 2 稳定 Axin。这两种端锚聚合酶与 Axin 的一个高度保守的区域相互作用,促进其通过泛素-蛋白酶体途径降解。据报道<sup>[11]</sup>,在结肠癌 SW480 细胞中,由于 XAV939 增加了 Axin-GSK3 $\beta$  复合物的水平,使  $\beta$ -catenin 不稳定并被降解,从而阻断了异常的 Wnt 信号。

## 2.2 COX-2/NSAIDs

阿司匹林和舒林酸( clinoril )可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制肿瘤。Lee 等<sup>[13]</sup>发现,舒林酸和舒林酸砒( exisulind, 依昔舒林)与 DVL 蛋白的 PDZ 结构域结合,从而在 DVL 水平抑制 Wnt3a 诱导的信号。此外,通过 COX 通路产生的过多 PGE2 抑制  $\beta$ -catenin 的降解,导致 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号的激活。因此,阿司匹林、舒林酸对癌细胞中 COX 活性升高的抑制可能是其抗癌作用的基础。然而,塞来昔布( celecoxib )作为对结肠癌细胞株 COX-2 选择性抑制剂,通过诱导 TCF 降解抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号,是独立于 COX-2 的机制<sup>[14-15]</sup>。塞来昔布是迄今为止由 FDA 批准的唯一用于家族性腺瘤性息肉病( familial adenomatous polyposis, FAP )治疗的 NSAID 药物。多个 COX-2 抑制剂( celecoxib, rofecoxib, vioxx, valdecoxib )的出现为联合化疗和联合预防提供了可能,有望成为大肠癌的预防和治疗的新方法。

## 2.3 GSK3 $\beta$

一些天然化合物,如槐蓝属植物、细菌和软体动物中的靛玉红和双吡啶,被认为是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,对 GSK3 $\beta$  有拮抗作用。这些化合物形成紫色染料,用于中药治疗白血病。一个合成的化合物 6-bromoindirubin-3-oxime 及其类似物 6-bromoindirubin,被发现在与 GSK3 $\beta$  共结晶时可降低 GSK3 $\beta$  活性和 Tyr276/216 的磷酸化<sup>[16]</sup>。与此相似,分化诱导因子( differentiation-inducing factor, DIF)通过激活 GSK3 $\beta$  抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[17-18]</sup>。GSK3 $\beta$  磷酸化细胞周期蛋白 D1 并触发其降解<sup>[19]</sup>。所以,认为由于 DIF 可降低细胞周期蛋白 D1 mRNA 和蛋白水平,它有可能用于癌症和其他增生性疾病的治疗<sup>[20]</sup>。

## 2.4 Siah-1

E3 泛素蛋白连接酶 Siah-1 由 *SIAH1*( seven in absentia homolog 1 )基因编码,参与特异性蛋白的泛素化和蛋白酶体介导的降解。此酶参与某些型的帕金森病发病以及细胞对缺氧和凋亡的调控。Siah-1 在腺瘤性结肠息肉病中调节  $\beta$ -catenin 降解通路<sup>[16]</sup>。六氯酚( hexachlorophene )是一种用于手术前清洗液的抗微生物复合物,能够抑制烯酰-酰基载体蛋白还原酶,即脂肪酸延长循环中最后一个酶。Park 等<sup>[21]</sup>认为六氯酚通过 Siah/APC 通路而非 GSK3 $\beta$  诱导  $\beta$ -catenin 的降解。Siah-1 与 APC 的碳末端相互作用,促进  $\beta$ -catenin 的泛素化并导致 cyclinD1 表达降低。

## 2.5 PDE4

据报道,白藜芦醇( resveratrol )通过浓度依赖的方式影响 Wnt 信号以抑制结肠癌细胞增殖并诱导凋亡<sup>[22]</sup>。Hope 等<sup>[23]</sup>发现白藜芦醇减少  $\beta$ -catenin 在细胞核中的积聚并降低 Legless ( BCL9 )和 pygnols 的表达,后两者影响  $\beta$ -catenin 在细胞核中的存在。

## 3 Wnt 信号通路细胞核水平的调控分子

### 3.1 TCF/ $\beta$ -Catenin 复合体

虽然癌症组织中有明显的细胞外和细胞内的 Wnt 信号通路的异常,它们最终通过 TCF/ $\beta$ -catenin 的相互作用影响细胞自我调控。Lepourcelet 等<sup>[24]</sup>发现 pkf115-584、cgp049090 和 pkf222-815 对 TCF/ $\beta$ -catenin 的结合有很强抑制作用。这 3 种化合物都有一个共同的核心化学结构,这表明它们与 TCF 或  $\beta$ -catenin 结合的结构相似。目前,详细的晶体结构和计算机仿真技术专注于识别蛋白质表面的潜在口袋结构和小分子药物的结合位点,PNU-74654 就是以此种方法发现的小分子,但仍需要收集更多的生物学数据以证实其疗效和选择性<sup>[25]</sup>。

天然化合物姜黄素和槲皮素也通过调节 TCF/ $\beta$ -catenin 的相互作用达到抗肿瘤效果。姜黄素的衍生物对 SW480、HCT116、DLD-1 和 hct115 结肠癌细胞系的增殖有抑制作用,可能机制是其下调了转录共激活因子 P300,从而降低了 Wnt 通路信号<sup>[26-27]</sup>。同样,槲皮素对结肠癌的发生也有显著的抑制作用<sup>[28-29]</sup>。Shan 等<sup>[30]</sup>也认为槲皮素抑制 SW480 结肠癌细胞中  $\beta$ -catenin/TCF 的转录活性,从而减少 Wnt 目标基因细胞周期蛋白 D1 的表达。

### 3.2 cAMP 反应元件结合蛋白( cAMP response ele-

ment binding protein, CBP)

有证据表明,  $\beta$ -catenin 与 CBP 和 B 细胞淋巴瘤 9(B cell lymphoma 9, BCL9) 的结合区域, 和它与 TCF 的结合区域不同, 因此, 干扰  $\beta$ -catenin 和 CBP 之间的相互作用的小分子为新治疗方法提供了可能性<sup>[31-32]</sup>。ICG-001 是一个选择性抑制 CBP 的小分子, 可在体外和体内特异性靶向结肠癌细胞并减少结肠癌的生长<sup>[33]</sup>。研究<sup>[34]</sup>表明, 在 SW480 和 HCT116 结肠癌、乳腺癌和前列腺癌细胞系中, ICG-001 对  $\beta$ -catenin/CBP 相互作用的阻断降低了 Wnt 靶基因的表达, 包括 *survivin* 和 *cyclin D1* 的表达。

### 3.3 C-Myc

*C-Myc* 基因是一种癌基因, 在多种人类癌症, 包括黑色素瘤、白血病、前列腺癌、乳腺癌和结肠癌中均有表达, 为抗癌治疗的潜在靶点<sup>[35]</sup>。反义药物 AVI-4126 是 *C-Myc* 基因的靶向药物, 体外对前列腺癌治疗效果理想, 已经进入 I 期临床试验<sup>[36]</sup>。

### 3.4 细胞周期蛋白 D1

$\beta$ -catenin/TCF 复合体可激活细胞周期蛋白 D1 的表达。细胞周期蛋白 D1 与细胞周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinases 4, CDK4) 和 CDK6 形成复合体并磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白(Rb), 后者促进组蛋白乙酰化和基因转录。CDK 和细胞周期蛋白 D1 紧密调节细胞周期的变化<sup>[37]</sup>。几种针对细胞周期蛋白 D1 和 CDK4 药物正在研发中, R-roscovitine(CYC202) 是一种 CDK 抑制剂, 在结肠癌 HT29 和 KM12 细胞株中可引起细胞周期蛋白 D1 和 Rb 蛋白的磷酸化的降低<sup>[38]</sup>。雷帕霉素(rapamycin) 和 CCI-779(雷帕霉素的酯质相似物) 也可通过抑制 Rb 磷酸化防止 CDK 激活, 并降低细胞周期蛋白 D1 水平<sup>[39]</sup>。

## 4 Wnt 信号通路与其他通路交互作用水平的调控分子

### 4.1 PPAR $\gamma$

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activate receptor, PPAR) 是一组核受体蛋白, 其功能相当于调节基因表达的转录因子<sup>[40]</sup>。目前已知 3 种 PPAR: $\alpha$ 、 $\gamma$  和  $\delta$ ( $\beta$ )。研究发现 PPAR $\gamma$  是 Wnt 信号通路下游靶标并在多种人类癌症, 包括结肠癌的发生中有一定作用<sup>[41-42]</sup>。据报道, PPAR $\gamma$  配体通过抑制  $\beta$ -catenin/T 细胞因子途径抑制结肠上皮细胞的更新和结肠癌的发生<sup>[43]</sup>。

### 4.2 酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinases, RTK)

很多研究认为 EGF 激活 RTK 并调节  $\beta$ -catenin 信号活动<sup>[44]</sup>。因此, RTK 信号激活的  $\beta$ -catenin/GSK3B 独立通路为药物治疗提供了另一个靶标。RTK 抑制剂 STI-571(格列卫) 下调  $\beta$ -catenin 信号通路的活性, 在抑制人结肠癌细胞增殖方面有效<sup>[45]</sup>, 这使同时针对 Wnt 和 EGF 通路的联合化疗成为可能。比如, 舒林酸(NSAID) 与 EKI-569(ERK 抑制剂) 联合使用在 APC<sup>(Min/+)</sup> 小鼠[人类家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP) 的小鼠模型] 中表现出显著的抗肠道肿瘤作用<sup>[46]</sup>。这些结果表明联合用药可能是针对人类结肠肿瘤化疗预防的一个有效策略。

### 4.3 类视色素 X 受体(retinoid X receptor, RXR) 和维甲酸受体(retinoic acid receptor, RAR)

类视黄醇(维甲酸, 维生素 A) 已被证明对正常细胞分化、细胞凋亡、癌前和恶性细胞的增殖有强烈的抑制作用<sup>[47-48]</sup>。类视黄醇的生物学效应主要由两个家族的核受体介导, RAR 和 RXR。两个单独的类视黄醇, 9-顺式视黄酸(酸) 和 4-(苯基) 胺酸(4-hydroxyphenyl, 4-HPR), 可以降低细胞增殖并防止异常隐窝病灶(aberrant crypt foci, ACF), 一种过度增生的癌前病变<sup>[49-51]</sup>。他们也被证明可以有效减少氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM) 诱导的大鼠结肠肿瘤<sup>[52-53]</sup>。另一种维甲酸衍生物, 6-羟基-11-氧-羟基菲(6-OH-11-O-hydroxyphenantrene, IIF), 可有效抑制两种结肠癌细胞系(CaCo-2 和 HT-29) 的生长和分化<sup>[54]</sup>。维甲酸通过 Wnt 信号通路及其受体抑制结肠癌。有研究<sup>[55-56]</sup>指出, 维甲酸可能通过 RXR 参与的  $\beta$ -catenin 蛋白酶体降解降低结肠癌细胞的生长, 同时减少  $\beta$ -catenin/TCF 对基因的激活作用。Shah 等<sup>[56]</sup>证明维甲酸及其核受体能够通过与共激活因子 P300 的相互作用抑制  $\beta$ -catenin 信号。Suzui 等<sup>[55]</sup>的研究也表明, 以维甲酸处理肝癌细胞可降低 Wnt 下游靶标细胞周期蛋白 D1 的 mRNA 表达水平。此外, Eisinger 等<sup>[57]</sup>认为维甲酸通过抑制 COX-2 抑制  $\beta$ -catenin。

## 5 展 望

尽管 Wnt 信号通路在大肠癌发病中的角色仍有待明确, 但研究者在识别通路中的关键因素方面已经取得了重大的进展。对通路中关键调控蛋白及其结构的研究为开发新的小分子靶向治疗提供了机会。本文提及的诸多针对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控分子的药物大多处于临床前研究和早期临床试验阶段, 只有少数几个被美国食品和药品管理局批

准进入Ⅲ期临床试验,包括格列卫(Gleevec)、易瑞沙(Iressa)、厄洛替尼(Erlotinib)和COX-2抑制剂。本文的目的是对Wnt通路调控分子进行分类,以便针对这些调控靶点的抗癌药物研发策略进行归纳和总结,并对新型抗肿瘤小分子高通量筛选进行可行性分析,为将来以多个调控蛋白为靶标的联合化疗药物的开发奠定基础。随着研究者对Wnt信号通路的深入认识和药物开发技术的迅速提高,相信在不同层次开发多靶标抗癌药物将会为大肠癌的治疗提供更有效的方法。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Potten CS, Gandara R, Mahida YR, et al. The stem cells of small intestinal crypts: where are they [ J ]? *Cell Prolif*, 2009, 42( 6 ): 731-750.
- [ 2 ] Ren G, Chen X, Dong F, et al. Concise review: mesenchymal stem cells and translational medicine: emerging issues[ J ]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1( 1 ): 51-58.
- [ 3 ] Dawood S, Austin L, Cristofanilli M. Cancer stem cells: implications for cancer therapy [ J ]. *Oncology*, 2014, 28( 12 ): 1101-1107, 1110.
- [ 4 ] Nusse R, Varmus H. Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed [ J ]. *EMBO J*, 2012, 31( 12 ): 2670-2684.
- [ 5 ] Ring A, Kim YM, Kahn M. Wnt/catenin signaling in adult stem cell physiology and disease[ J ]. *Stem Cell Rev*, 2014, 10( 4 ): 512-525.
- [ 6 ] Herr P, Basler K. Porcupine-mediated lipidation is required for Wnt recognition by Wls [ J ]. *Dev Biol*, 2012, 361( 2 ): 392-402.
- [ 7 ] Chen B, Dodge ME, Tang W, et al. Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer [ J ]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5( 2 ): 100-107.
- [ 8 ] Shan J, Shi DL, Wang J, et al. Identification of a specific inhibitor of the dishevelled PDZ domain [ J ]. *Biochemistry*, 2005, 44( 47 ): 15495-15503.
- [ 9 ] Grandy D, Shan J, Zhang X, et al. Discovery and characterization of a small molecule inhibitor of the PDZ domain of dishevelled [ J ]. *J Biol Chem*, 2009, 284( 24 ): 16256-16263.
- [ 10 ] Chen M, Wang J, Lu J, et al. The anti-helminthic niclosamide inhibits Wnt/Frizzled1 signaling [ J ]. *Biochemistry*, 2009, 48( 43 ): 10267-10274.
- [ 11 ] Fan K, Li N, Qi J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling induces the transcription of cystathionine- $\gamma$ -lyase, a stimulator of tumor in colon cancer [ J ]. *Cell Signal*, 2014, 26( 12 ): 2801-2808.
- [ 12 ] Tian XH, Hou WJ, Fang Y, et al. XAV939, a tankyrase 1 inhibitor, promotes cell apoptosis in neuroblastoma cell lines by inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [ J ]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32( 1 ): 100-109.
- [ 13 ] Lee HJ, Wang NX, Shi DL, et al. Sulindac inhibits canonical Wnt signaling by blocking the PDZ domain of the protein Dishevelled [ J ]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48( 35 ): 6448-6452.
- [ 14 ] Setia S, Nehru B, Sanyal SN. The PI3K/Akt pathway in colitis associated colon cancer and its chemoprevention with celecoxib, a Cox-2 selective inhibitor[ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68( 6 ): 721-727.
- [ 15 ] Zhang DQ, Guo Q, Zhu JH, et al. Increase of cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib combined with 5-FU enhances tumor cell apoptosis and antitumor efficacy in a subcutaneous implantation tumor model of human colon cancer [ J ]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 16.
- [ 16 ] Chen W, Chen M, Barak LS. Development of small molecules targeting the Wnt pathway for the treatment of colon cancer: a high-throughput screening approach [ J ]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299( 2 ): G293-G300.
- [ 17 ] Takahashi-Yanaga F, Taba Y, Miwa Y, et al. Dictyostelium differentiation-inducing factor-3 activates glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and degrades cyclin D1 in mammalian cells [ J ]. *J Biol Chem*, 2003, 278( 11 ): 9663-9670.
- [ 18 ] Takahashi-Yanaga F, Mori J, Matsuzaki E, et al. Involvement of GSK-3 $\beta$  and DYRK1B in differentiation-inducing factor-3-induced phosphorylation of cyclin D1 in HeLa cells [ J ]. *J Biol Chem*, 2006, 281( 50 ): 38489-38497.
- [ 19 ] Diehl JA, Cheng M, Roussel MF, et al. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization [ J ]. *Genes Dev*, 1998, 12( 22 ): 3499-3511.
- [ 20 ] Takahashi-Yanaga F, Sasaguri T. GSK-3 $\beta$  regulates cyclin D1 expression: a new target for chemotherapy [ J ]. *Cell Signal*, 2008, 20( 4 ): 581-589.
- [ 21 ] Park S, Gwak J, Cho M, et al. Hexachlorophene inhibits Wnt/beta-catenin pathway by promoting Siah-mediated beta-catenin degradation [ J ]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70( 3 ): 960-966.
- [ 22 ] Hope C, Planutis K, Planutiene M, et al. Low concentrations of resveratrol inhibit Wnt signal throughput in colon-derived cells: implications for colon cancer prevention [ J ]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52( Suppl 1 ): S52-S61.
- [ 23 ] Park SJ, Ahmad F, Philp A, et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases [ J ]. *Cell*, 2012, 148( 3 ): 421-433.
- [ 24 ] Lepourcelet M, Chen YN, France DS, et al. Small-molecule antagonists of the oncogenic Tcf/ $\beta$ -catenin protein complex [ J ]. *Cancer Cell*, 2004, 5( 1 ): 91-102.
- [ 25 ] Trosset JY, Dalvit C, Knapp S, et al. Inhibition of protein-protein interactions: the discovery of drug like  $\beta$ -catenin inhibitors by combining virtual and biophysical screening [ J ]. *Proteins*, 2006, 64( 1 ): 60-67.
- [ 26 ] Ryu MJ, Cho M, Song JY, et al. Natural derivatives of curcumin attenuate the Wnt/beta-catenin pathway through down-regulation of the transcriptional coactivator p300 [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377( 4 ): 1304-1308.
- [ 27 ] Jung KT, Lim KJ. Curcumin, COX-2, and Protein p300/CBP [ J ]. *Korean J Pain*, 2014, 27( 4 ): 365-366.
- [ 28 ] Del Follo-Martinez A, Banerjee N, Li X, et al. Resveratrol and quercetin in combination have anticancer activity in colon cancer

- cells and repress oncogenic microRNA-27a [ J ]. *Nutr Cancer*, 2013, 65( 3 ): 494-504.
- [ 29 ] He B, Wang X, Shi HS, et al. Quercetin liposome sensitizes colon carcinoma to thermotherapy and thermochemotherapy in mice models [ J ]. *Integr Cancer Ther*, 2013, 12( 3 ): 264-270.
- [ 30 ] Shan BE, Wang MX, Li RQ. Quercetin inhibit human SW480 colon cancer growth in association with inhibition of cyclin D1 and survivin expression through Wnt/beta-catenin signaling pathway [ J ]. *Cancer Invest*, 2009, 27( 6 ): 604-612.
- [ 31 ] Takemaru KI, Ohmitsu M, Li FQ. An oncogenic hub: beta-catenin as a molecular target for cancer therapeutics [ J ]. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, 2008( 186 ): 261-284.
- [ 32 ] Kawamoto SA, Thompson AD, Coleska A, et al. Analysis of the interaction of BCL9 with beta-catenin and development of fluorescence polarization and surface plasmon resonance binding assays for this interaction [ J ]. *Biochemistry*, 2009, 48( 40 ): 9534-9541.
- [ 33 ] Lenz HJ, Kahn M. Safely targeting cancer stem cells via selective catenin coactivator antagonism [ J ]. *Cancer Sci*, 2014, 105( 9 ): 1087-1092.
- [ 34 ] Ma H, Nguyen C, Lee KS, et al. Differential roles for the coactivators CBP and p300 on TCF/beta-catenin-mediated survivin gene expression [ J ]. *Oncogene*, 2005, 24( 22 ): 3619-3631.
- [ 35 ] Li Y, Casey SC, Felsher DW. Inactivation of MYC reverses tumorigenesis [ J ]. *J Intern Med*, 2014, 276( 1 ): 52-60.
- [ 36 ] Iversen PL, Arora V, Acker AJ, et al. Efficacy of antisense morpholino oligomer targeted to C-Myc in prostate cancer xenograft murine model and a Phase I safety study in humans [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9( 7 ): 2510-2519.
- [ 37 ] Casimiro MC, Velasco-Velázquez M, Aguirre-Alvarado C, et al. Overview of cyclins D1 function in cancer and the CDK inhibitor landscape: past and present [ J ]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23( 3 ): 295-304.
- [ 38 ] Whittaker SR, Walton MI, Garrett MD, et al. The Cyclin-dependent kinase inhibitor CYC202 ( R-roscovitine ) inhibits retinoblastoma protein phosphorylation, causes loss of Cyclin D1, and activates the mitogen-activated protein kinase pathway [ J ]. *Cancer Res*, 2004, 64( 1 ): 262-272.
- [ 39 ] Hidalgo M, Rowinsky EK. The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy [ J ]. *Oncogene*, 2000, 19( 56 ): 6680-6686.
- [ 40 ] Zhang Z, Xu Y, Xu Q, et al. PPAR $\gamma$  against tumors by different signaling pathways [ J ]. *Onkologie*, 2013, 36( 10 ): 598-601.
- [ 41 ] Aires V, Brassart B, Carlier A, et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma in resveratrol-induced colon cancer cell apoptosis [ J ]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58( 9 ): 1785-1794.
- [ 42 ] Panza A, Paziienza V, Ripoli M, et al. Interplay between SOX9,  $\beta$ -catenin and PPAR $\gamma$  activation in colorectal cancer [ J ]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833( 8 ): 1853-1865.
- [ 43 ] Fujisawa T, Nakajima A, Fujisawa N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ( PPAR $\gamma$  ) suppresses colonic epithelial cell turnover and colon carcinogenesis through inhibition of the  $\beta$ -catenin/T cell factor ( TCF ) pathway [ J ]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 106( 4 ): 627-638.
- [ 44 ] Lu Z, Hunter T. Wnt-independent beta-catenin transactivation in tumor development [ J ]. *Cell Cycle*, 2004, 3( 5 ): 571-573.
- [ 45 ] Huang DY, Chao Y, Tai MH, et al. STI571 reduces TRAIL-induced apoptosis in colon cancer cells: c-Abl activation by the death receptor leads to stress kinase-dependent cell death [ J ]. *J Biomed Sci*, 2012, 19: 35.
- [ 46 ] Torrance CJ, Jackson PE, Montgomery E, et al. Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia [ J ]. *Nat Med*, 2000, 6( 9 ): 1024-1028.
- [ 47 ] Chen MC, Hsu SL, Lin H, et al. Retinoic acid and cancer treatment [ J ]. *Biomedicine*, 2014, 4( 4 ): 22.
- [ 48 ] Shimizu M, Moriwaki H. Synergistic effects of PPAR $\gamma$  ligands and retinoids in cancer treatment [ J ]. *PPAR Res*, 2008, 2008: 181047.
- [ 49 ] Zheng Y, Kramer PM, Olson G, et al. Prevention by retinoids of azoxymethane-induced tumors and aberrant crypt foci and their modulation of cell proliferation in the colon of rats [ J ]. *Carcinogenesis*, 1997, 18( 11 ): 2119-2125.
- [ 50 ] Zheng Y, Kramer PM, Lubet RA, et al. Effect of retinoids on AOM-induced colon cancer in rats: modulation of cell proliferation, apoptosis and aberrant crypt foci [ J ]. *Carcinogenesis*, 1999, 20( 2 ): 255-260.
- [ 51 ] Pereira MA. Prevention of colon cancer and modulation of aberrant crypt foci, cell proliferation, and apoptosis by retinoids and NSAIDs [ J ]. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 470: 55-63.
- [ 52 ] Leung SJ, Rice PS, Barton JK. In vivo molecular mapping of the tumor microenvironment in an azoxymethane-treated mouse model of colon carcinogenesis [ J ]. *Lasers Surg Med*, 2015, 47( 1 ): 40-49.
- [ 53 ] Al-Henhena N, Ying RP, Ismail S, et al. Chemopreventive efficacy of andrographis paniculata on azoxymethane-induced aberrant colon crypt foci in vivo [ J ]. *PLoS ONE*, 2014, 9( 11 ): e111118.
- [ 54 ] Bartolini G, Ammar K, Mantovani B, et al. Retinoids and cancer: antitumor effect of ATRA and of a new derivative of retinoic acid, IIF, on colon carcinoma cell lines CaCo-2 and HT-29 [ J ]. *Anti-cancer Res*, 2004, 24( 3a ): 1779-1783.
- [ 55 ] Suzui M, Masuda M, Lim JT, et al. Growth inhibition of human hepatoma cells by acyclic retinoid is associated with induction of p21( CIP1 ) and inhibition of expression of cyclin D1 [ J ]. *Cancer Res*, 2004, 64( 14 ): 3997-4006.
- [ 56 ] Shah S, Hecht A, Pestell R, et al. Trans-repression of beta-catenin activity by nuclear receptors [ J ]. *J Biol Chem*, 2003, 278( 48 ): 48137-48145.
- [ 57 ] Eisinger AL, Nadauld LD, Shelton DN, et al. Retinoic acid inhibits betacatenin through suppression of Cox-2: a role for truncated adenomatous polyposis coli [ J ]. *J Biol Chem*, 2007, 282( 40 ): 29394-29400.

[ 收稿日期 ] 2015 - 04 - 22

[ 修回日期 ] 2015 - 10 - 15

[ 本文编辑 ] 党瑞山