

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.08.015

· 综述 ·

Wnt/ β -catenin 信号通路及其抑制剂在消化道肿瘤中作用的研究进展

Research progress on the roles of Wnt/ β -catenin signaling pathway and its inhibitors in gastrointestinal carcinomas

王健力 综述; 焦作义 审阅(兰州大学第二医院 普通外科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] Wnt/ β -catenin 信号通路在胚胎发育、细胞周期、炎症反应和肿瘤形成等过程中具有不可或缺的作用。在消化道肿瘤中, 存在 Wnt/ β -catenin 信号通路的显著异常激活。随着对 Wnt/ β -catenin 信号通路的深入了解, Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂的研发也取得了显著的成效, 已有部分 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂在临床试验中显示出良好的抗肿瘤效果。并且, 一些最初用于治疗其他疾病的药物最近被发现可阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路, 提示它们在治疗 Wnt/ β -catenin 依赖性癌症中的潜力。本文对 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂在消化道肿瘤中作用的研究现状进行简要概述。

[关键词] Wnt/ β -catenin 信号通路; 抑制剂; 消化道肿瘤; 靶向治疗

[中图分类号] R735; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)08-0938-08

Wnt 家族是一组与诸多细胞功能相关的蛋白家族, 参与调控器官形成、干细胞自我更新、细胞增殖和凋亡等生物过程^[1]。Wnt/ β -catenin 信号通路失调广泛存在于不同类型的人类恶性肿瘤中, 包括肝癌、胰腺癌、胆管癌、胃癌和结直肠癌等消化道恶性肿瘤。Wnt/ β -catenin 信号通路失调不仅与肿瘤细胞的增殖、存活和转移能力相关, 还可导致肿瘤的复发^[2-3]。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路概述

在哺乳动物中, 已经鉴定出 19 个 Wnt 配体和 10 个 Frizzled 受体家族, 受体与配体的相互作用诱发经典与非经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活^[4]。经典 Wnt 信号通路激活后, β -catenin 以稳定的形式在细胞质中积累并入核, 启动通路下游的靶基因; 而非经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活不依赖于 β -catenin。迄今为止, 主要的非经典 Wnt/ β -catenin 信号通路包括平面细胞极性通路(planar cell polarity, PCP)和 Wnt/ Ca^{2+} 通道^[4]。经典 Wnt/ β -catenin 信号通路如图 1 所示。

1.1 依赖 Wnt/ β -catenin 的典型信号通路

目前, 对于依赖 β -catenin 的典型信号通路已经有了深入的认识。在细胞外 Wnt 配体缺失的情况下(图 1A), 细胞质中的 β -catenin 可被“破坏复合物”磷酸化, 促进其降解。该破坏复合物(β -catenin-destruction complex)由糖原合成酶激酶 3- β (Glycogen synthase kinase 3- β , GSK-3 β)、酪蛋白激酶 1 α (casein kinase 1 α , CK1 α)、结肠腺瘤性息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)和支架蛋白(Axin)构成^[5]。这种“破坏复合物”允许由 β -转导素重复序列蛋白(β -transducin-repeat-containing protein, β -TrCP)介导泛

素连接酶 E3 附着在 β -catenin 的结合位点上, 增强 β -catenin 的泛素化, 导致其被蛋白酶体降解^[6]。在 Wnt 配体存在的情况下(图 1B), 依赖 β -catenin 的典型 Wnt/ β -catenin 信号通路由 Wnt 配体与低密度脂蛋白(lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP-5/6)受体或卷曲蛋白(frizzled, FZD)受体结合而触发^[7]。受体与配体的结合引起蓬松蛋白(dishevelled, DVL)磷酸化、多聚泛素化后被激活, 并使 GSK-3 β 从“破坏复合物”上解离^[8]。未结合 GSK-3 β 的复合物不能磷酸化 β -catenin, 而非磷酸化的 β -catenin 在胞质中积聚, 并迁移至细胞核, 与 T 细胞特异性因子(T cell factor, TCF)、淋巴增强因子(lymphoid enhancer-binding factor, LEF)、CREB 结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)、B 细胞慢性淋巴细胞蛋白(BCL-9)、组蛋白乙酰转移酶 p300 等转录因子相互作用, 启动 Wnt 通路下游的靶基因^[9-10]。

1.2 不依赖 Wnt/ β -catenin 的非经典信号通路

非经典 Wnt/ β -catenin 信号通路主要包括平面细胞极性通路(planar cell polarity, PCP)和 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路。PCP 通过 Wnt 配体和 FZD、PTK7 或 ROR2

[基金项目] 兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金资助(No. lzujbky-2019-cd06); 兰州大学第二医院博士研究生培养专项基金资助项目(No. YJS-BD-08)。Project supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. lzujbky-2019-cd06), and the Special Fund Project for Doctoral Training Program of Lanzhou University Second Hospital(No. YJS-BD-08)

[作者简介] 王健力(1989-), 男, 主治医师, 硕士生, 主要从事胃癌靶向治疗相关研究, E-mail: wangj118@lzu.edu.cn

[通讯作者] 焦作义(JIAO Zuoyi, corresponding author), 博士后, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胃癌发病机制与靶向治疗的研究, E-mail: jiaozy@lzu.edu.cn

共同受体相互结合而启动^[11]。Wnt 配体与受体结合后将 DVL 募集到细胞膜上, DVL 可与蓬松蛋白形态发生激活因子 1 (dishevelled associated activator of morphogenesis 1, DAAM1) 形成复合物并激活 Rho 相关激酶 (Rho-associated kinase, ROCK), 引起细胞骨架重排。同时, 通过 GTP 酶 RAS 同源基因家族成员 A (RhoA)、RAC1 (Ras-related C3 botulinum toxin sub-

strate 1) 和 c-JUN-N 末端激酶 (JNK) 引起下游信号通路的激活^[12]。Wnt/ Ca^{2+} 信号通路由 Wnt 配体与 FZD 受体结合后激活, 然后通过鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G-proteins) 将 DVL 吸附至细胞膜, 进一步促使磷脂酶 C (PLC) 和钙调蛋白依赖性激酶 II (CAMKII) 的激活, 导致细胞内的钙离子释放增加, 从而调节下游信号通路^[13]。

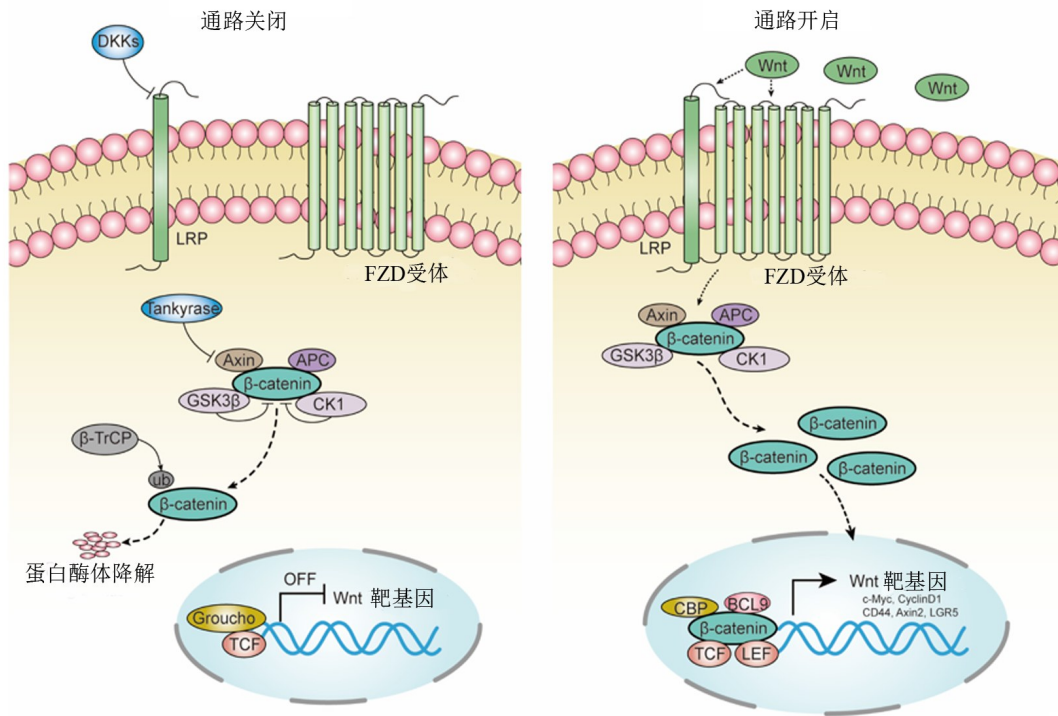


图1 Wnt配体缺失(A)或存在(B)时Wnt/ β -catenin信号通路的转导过程

2 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节因子

RNF43 (ring finger protein 43) 和 ZNRF3 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的负性调节因子, 因其具有 E3 连接酶活性, 不仅可以识别 Wnt 受体并导致 Wnt 受体的快速内吞和溶酶体破坏, 而且可特异性地介导 FZD 受体多泛素化。相反, R-spondins (Rspo) 和 LGR4/5 (leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor-4/5) 共同与 RNF43/ZNRF3 的胞外结构域结合, 通过对 RNF43/ZNRF3 的泛素化和清除, 导致细胞表面 FZD 受体的增加, 具有增强 Wnt/ β -catenin 信号通路的作用^[14]。经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的关键开关是胞质内的 β -catenin 蛋白, 其活性受到“破坏复合物”的调节。Axin 作为支架蛋白招募 GSK-3 β 和 CK1, 并与 APC 形成复合物, 导致 β -catenin 的磷酸化和随后的蛋白酶体降解。Axin 通过磷酸化或去磷酸化的翻译后修饰, 对稳定“破坏复合物”起着重要作

用。在缺乏 Wnt 配体时, Axin 被磷酸化, 使其与 β -catenin 具有较高的亲和力, 并增强破坏复合物的稳定性; 当 Wnt 配体与受体结合激活信号通路时, Axin 以非磷酸化的形式存在, 显著降低破坏复合物的稳定性^[15]。APC 不仅与 GSK-3 β 、CK1 和 Axin 一起构成“破坏复合物”的框架, 促进 β -catenin 的磷酸化和蛋白酶体降解, 还可增加 β -catenin 从细胞核的输出, 减少细胞核内 β -catenin 的水平, 从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路^[16]。

3 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂在消化道肿瘤中的应用

Wnt/ β -catenin 信号通路的失调广泛存在于不同类型的恶性肿瘤中, 且在消化系统肿瘤中尤为显著^[17]。在结直肠癌中, 约 80% 患者存在 Wnt 通路异常激活, 其中因 APC 和 RNF43 突变引起的异常激活分别占 70% 和 18%, 而且基因突变后使癌细胞对低水平的 Wnt 配体高度敏感^[18]。在乳腺癌、子宫内膜癌、

黑色素瘤和髓母细胞瘤中也存在 Wnt 通路失调, 主要由编码 β -catenin 蛋白的 CTNNB1 基因突变引起^[17]。在肿瘤细胞的体外培养与异种移植瘤动物模型中, 阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路可显著抑制肿瘤细胞或肿瘤组织的生长, 这一发现极大地促进了 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂的研发。现有的 Wnt/ β -

catenin 信号通路抑制剂主要通过阻断配体与受体结合、稳定破坏复合物或促进 β -catenin 降解、干扰 β -catenin 依赖性转录因子等途径抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 抑制肿瘤进展^[19]。下文主要阐述在消化道肿瘤中具有显著抑制作用的 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂(表 1)。

表 1 针对消化道肿瘤的 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂

抑制剂	靶点分子	对靶点的影响	对 Wnt/ β -catenin 通路的影响	临床试验阶段	参考文献
OMP-18R5	Frizzled	抑制	抑制	I 期临床	[20]
OMP-54F28	Frizzled	抑制	抑制	I 期临床	[21]
LGK974	Porcupine	抑制	抑制	I 期临床	[22]
IWP	Porcupine	抑制	抑制	临床前	[23-24]
Wnt-C59	Porcupine	抑制	抑制	临床前	[25-26]
XAV939	Axin	激活	抑制	临床前	[27]
TNKS656	Axin	激活	抑制	临床前	[28]
JW55	Axin	激活	抑制	临床前	[29]
JW67	Axin	激活	抑制	临床前	[29]
JW74	Axin	激活	抑制	临床前	[29-30]
G007-LK	Axin	激活	抑制	临床前	[31]
G244-LM	Axin	激活	抑制	临床前	[31]
CWP232228	TCF/ β -catenin	抑制	抑制	临床前	[32-33]
PKF118-310	TCF/ β -catenin	抑制	抑制	临床前	[34]
PKF115-584	TCF/ β -catenin	抑制	抑制	临床前	[34]
NCB-0846	TCF4/ β -catenin	抑制	抑制	临床前	[35-36]
LF3	TCF4/ β -catenin	抑制	抑制	临床前	[37]
ICG-001	CBP/ β -catenin	抑制	抑制	临床前	[26,38-40]
PRI-724	CBP/ β -catenin	抑制	抑制	I/II 期临床	[41-42]
舒林酸	TCF/ β -catenin	抑制	抑制	FDA 批准	[43]
氯硝柳胺	Frizzled	抑制	抑制	FDA 批准	[44]
吡维氯铵	CK1 α	抑制	抑制	FDA 批准	[45]
依他尼酸	LEF/ β -catenin	抑制	抑制	FDA 批准	[46]

3.1 Wnt 配体与受体抑制剂

3.1.1 OMP18R5 OMP18R5 (vantictumab) 是一种单克隆抗体, 可与 FZD1、FZD2、FZD5、FZD7 和 FZD8 相互作用, 从而阻断 Wnt 配体与 FZD 相关受体结合而触发的级联反应^[47]。在胰腺癌细胞及胰腺癌的异种移植小鼠模型中, OMP18R5 可以抑制胰腺癌细胞的增殖, 而且 OMP18R5 与吉西他滨 (gemcitabine) 联合应用效果优于单药治疗^[48]。近期的一项研究^[49]证实, 一种新的 FZD 拮抗剂 F2.A, 可以与 FZD4 相互作用, 其对胰腺癌细胞生长的抑制作用优于 OMP18R5。在结肠癌细胞及其移植瘤动物模型中, OMP18R5 也具有明显的抑制作用, 且与伊立替康 (irinotecan) 联合应用疗效更佳^[47]。在胃癌的移植瘤

动物模型中, 无论是否存在 APC 突变, OMP18R5 均可以显著抑制肿瘤组织的生长^[50]。在一项针对晚期胰腺癌患者的 I 期临床试验^[20]中, OMP18R5 治疗后 8 例患者病情缓解 (53%), 4 例患者病情稳定 (27%), 无进展中位生存期为 7.2 个月; 初次接受治疗的 8 名患者中有 2 例发生脆性骨折, 主要不良反应为恶心、乏力 (NCT02005315)。

3.1.2 OMP-54F28 OMP-54F28 (ipafriccept) 是一种阻断 Wnt 配体与其受体结合的重组融合蛋白。作为 Wnt 配体的诱饵受体, OMP-54F28 在异种移植瘤的动物模型中已经被证明是一种有效的 Wnt/ β -catenin 通路抑制剂^[51]。在胰腺癌异种移植瘤模型中分别或联合使用吉西他滨和 OMP-54F28 治疗, 单独

使用OMP-54F28比单独使用吉西他滨对肿瘤生长的抑制更为显著;两者联合使用略优于OMP-54F28单药治疗,提示OMP-54F28与化疗药物具有协同作用。此外,在荧光素酶标记的胰腺癌细胞原位移植瘤模型中,使用OMP-54F28治疗后利用体内成像转移技术,可观察到胰腺癌的肝、肺转移明显减少^[52]。OMP-54F28临床试验^[21]是对3名实体瘤患者(生殖细胞癌1例、硬纤维瘤2例)的I期研究,结果显示,病情稳定时间延长(>6个月),主要不良反应包括低磷血症、体重降低(NCT01608867)。

3.1.3 LGK974 LGK974是一种强效的、选择性的PPN(porcupine)抑制剂,主要通过抑制Wnt棕榈酰转移酶活性,减少Wnt配体的分泌,达到抑制Wnt/ β -catenin信号通路的目的。在胰腺癌的临床前试验^[22]中,已证明LGK974通过减少LRP5/6受体的磷酸化而降低Wnt/ β -catenin信号通路靶基因的表达水平,且LGK974仅在RNF43突变的胰腺癌细胞系中表现出较强的抑制作用。在功能上,RNF43是Wnt/ β -catenin信号通路的负调节因子,而大约18%的结直肠癌患者中存在着RNF43的突变,这为LGK974在RNF43突变型肿瘤中的选择性治疗提供了新的方向^[53]。LGK974正在进行针对胰腺癌、乳腺癌、食管癌和肺鳞状细胞癌的I期临床试验(NCT01351103),目前尚未有进一步的结果公布。

3.1.4 IWP IWP(inhibitors of Wnt production)亦属于PPN抑制剂,除减少Wnt配体的分泌之外,还可抑制LRP5/6与DVL2的磷酸化,降低 β -catenin在胞质内的水平,抑制Wnt/ β -catenin信号通路的活性^[23]。在胃癌组织中,PPN表达水平显著高于癌旁组织,IWP-2显著抑制胃癌细胞系MKN28的增殖、迁移和侵袭;而且IWP-2通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路的转录活性,下调Wnt/ β -catenin靶基因的表达水平^[24],预示IWP在胃癌靶向治疗中的应用前景。

3.1.5 Wnt-C59 Wnt-C59也是一种具有细胞渗透性的PPN小分子抑制剂。研究^[25]发现,Wnt-C59可显著抑制胃癌细胞SGC7901和BGC823的增殖和转移能力,同时可观察到Wnt信号通路下游靶基因Axin2和TCF的表达水平降低。亦有研究^[26]报道,在胆管癌动物模型中,Wnt通路抑制剂C59可显著抑制肿瘤增殖、增加肿瘤细胞凋亡。目前针对DKK-LRP受体的抑制剂(DKN/BHQ880)在其他实体瘤中有一定的效果,但在消化道肿瘤中尚无报道。

3.2 促进 β -catenin降解或稳定破坏复合物的Wnt通路抑制剂

端锚聚合酶(tankyrase, TNKS)属于PARP(poly-ADP-ribos-polymerases)家族,其主要通过泛素-蛋白

酶体途径增加Axin的降解,降低破坏复合物的稳定性,增加Wnt通路活性;相反,抑制TNKS可以延长Axin的半衰期并促进 β -catenin的降解,抑制Wnt/ β -catenin信号通路^[54]。

3.2.1 NVP-TNKS656 和 NVP-XAV939 NVP-TNKS656与NVP-XAV939均属于TNKS抑制剂,可通过稳定Axin蛋白增加破坏复合物的稳定性,促进 β -catenin降解。在结直肠癌细胞及动物模型中,单独使用NVP-TNKS656或与其他药物联合治疗发现,单独使用NVP-TNKS656治疗诱导的肿瘤细胞凋亡比例显著高于单独使用其他药物,且NVP-TNKS656增加了所有皮下肿瘤中Axin蛋白的水平,显著抑制肿瘤的增殖。TNKS抑制剂NVP-XAV939也可观察到类似的结果^[28]。在另一项研究^[27]中,5-氟尿嘧啶(5-FU)/顺铂(DDP)单独或联合NVP-XAV939处理结肠癌细胞系SW480和SW620后,Axin蛋白的表达水平增高,细胞质中 β -catenin水平降低。虽然NVP-XAV939处理后SW480和SW620细胞的凋亡比例无明显差异,但NVP-XAV939可显著增加5-FU/DDP诱导的SW480细胞的凋亡。此类研究证明Wnt通路抑制剂NVP-XAV939能够显著增加5-FU/DDP诱导的细胞凋亡,并降低 β -catenin和Axin的表达水平,而Axin是Wnt/ β -catenin信号通路的重要组成部分,可能成为逆转结肠癌多药耐药的潜在分子靶点。

3.2.2 JW55、G244-LM 和 G007-LK JW55、JW67、JW74、G007-LK和G244-LM亦属TNKS抑制剂,均通过增加破坏复合物中Axin蛋白稳定性抑制Wnt信号通路。JW55、JW67和JW74均可抑制结直肠癌中异常激活的Wnt/ β -catenin信号通路,JW55、JW67可抑制APC突变型结直肠癌细胞的Wnt信号通路;JW74在结直肠癌异种移植动物模型中可显著抑制肿瘤组织的生长^[29]。在胃癌细胞系中,JW74可以抑制长链非编码RNA(LINC01606)的转录,调节Wnt/ β -catenin信号通路中 β -catenin的水平,从而抑制胃癌细胞的迁移和侵袭能力^[30]。TNKS抑制剂G007-LK和G244-LM在体外培养的结直肠癌细胞系中可完全阻断Wnt/ β -catenin信号,其主要通过阻滞细胞周期,减少集落形成,并诱导细胞分化等形式抑制APC突变型结肠癌细胞系的生长^[31]。

3.3 β -catenin 转录复合物抑制剂

3.3.1 CWP232228、PKF115-584 和 PKF118-310 CWP232228是一种选择性干扰细胞核内 β -catenin/TCF转录活性的小分子抑制剂。CWP232228在人结肠癌细胞HCT116中呈现剂量依赖性的细胞毒性作用。CWP232228除诱导结直肠癌细胞凋亡外,还降低了细胞存活基因(细胞周期蛋白D2、D3和Sur-

vivin)的表达,这些基因在细胞凋亡和细胞周期进展中发挥着重要作用。此外,CWP232228还能抑制异种移植结直肠癌细胞在小鼠体内的生长。研究^[32]证明,CWP232228主要通过诱导人结肠癌细胞在体内外的凋亡和G2/M细胞周期阻滞来发挥其强大的抗肿瘤作用。亦有研究^[33]显示,CWP232228可通过降低肝癌干细胞的自我更新能力,抑制肝癌的复发和转移。PKF115-584和PKF118-310均可通过干扰 β -catenin/TCF转录复合物的形成抑制结直肠癌细胞的增殖^[34]。

3.3.2 NCB-0846 和 LF3 NCB-0846是一种口服小分子TNIK(Traf2-and Nck-interacting kinase)抑制剂,TNIK是 β -catenin/TCF-4转录复合物的重要调节成分^[35]。在结直肠癌细胞系与异种移植瘤动物模型中,NCB-0846均具有显著的抗癌效果^[36]。NCB-0846不仅降低Wnt靶基因AXIN2和MYC的表达,还可下调Wnt通路受体LRP5和LRP6的水平^[35]。LF3主要通过直接干扰 β -catenin/TCF-4转录复合物的活性抑制典型Wnt信号通路。在结肠癌异种移植瘤模型中,LF3呈剂量依赖性抑制肿瘤的生长并诱导分化,预示LF3在Wnt/ β -catenin依赖性癌症中具有一定的治疗效果^[37]。

3.3.3 ICG-001 和 PRI-724 ICG-001可选择性的抑制细胞核中 β -catenin与CBP的相互作用,降低转录复合物的活性,从而抑制Wnt靶基因的表达。ICG-001被首次发现可抑制结直肠癌细胞的生长,且对结直肠癌细胞来源的异种移植瘤有明显的抑制作用。在胃癌^[38]、胰腺癌^[39]、肝细胞肝癌^[40]和胆管癌^[55]中,ICG-001均可通过抑制 β -catenin转录复合物CBP的活性发挥抗癌功能。PRI-724是在ICG-001基础上经过优化后的第二代 β -catenin/CBP拮抗剂,提升了药物的安全性,更有利于临床转化。PRI-724在20例晚期胰腺癌患者中进行的I期临床试验显示出可接受的毒性特征,其中8例患者病情稳定(40%),无进展中位生存期为2个月;主要不良反应为中性粒细胞减少、血清碱性磷酸酶升高、腹痛、贫血、乏力(NCT01764477)^[41]。目前在转移性结直肠癌患者中使用贝伐珠单抗(bevacizumab)与PRI-724联合治疗的II期临床试验正在进行中(NCT02413853)^[42]。

3.4 其他

近年来,在临床上用于治疗其他疾病的一些药物被发现可干扰Wnt/ β -catenin信号通路,因为此类药物的安全性已在临床应用中得到验证,其在治疗Wnt/ β -catenin依赖性癌症中具有显著优势。舒林酸(sulindac)、塞来昔布(celecoxib)等用于治疗类风湿性关节炎的非甾体类抗炎药,在结直肠癌中可通过

影响Wnt信号通路发挥抗癌作用^[43,56]。作为抗寄生虫药物的氯硝柳胺(niclosamide),在结直肠癌中可通过阻断Frizzled受体与Wnt配体的结合而抑制肿瘤生长^[44]。哌咪清(pimozide)主要用于治疗精神疾病和顽固性抽搐,近期研究显示其在结直肠癌和肝癌中可通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制肿瘤的生长^[57-58]。依他尼酸(ethacrynic acid)是应用于临床的一种利尿剂,发现其在肝癌中通过抑制 β -catenin/LEF-1转录复合物的活性发挥抗癌功效^[46]。人参皂苷Rg3等中草药亦可通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞的增殖与转移^[59]。

4 结 语

Wnt/ β -catenin信号通路的失调广泛存在于包括消化系统在内的恶性肿瘤中,其在肿瘤生物学过程中起着重要的调控作用,靶向Wnt/ β -catenin信号通路的小分子抑制剂在肿瘤治疗中具有良好的应用前景。Wnt/ β -catenin信号通路作用机制和靶点的探究对新型小分子抑制剂的研发有一定促进作用,一些用于治疗其他疾病的药物也对Wnt/ β -catenin信号通路具有不同程度的抑制作用,这为Wnt/ β -catenin信号通路依赖性癌症的治疗提供了新的思路。值得注意的是,Wnt/ β -catenin信号通路在维持干细胞特性和组织器官再生中也扮演着重要的角色,抑制Wnt/ β -catenin信号通路引起机体功能失调不容忽视。Wnt/ β -catenin信号通路参与成骨细胞分化、神经发育和胰岛素分泌等诸多生物学过程,阻断Wnt信号通路可能会引起脆性骨折、神经退行性改变、代谢失调等不良事件的发生^[60-62]。因此,在Wnt/ β -catenin信号通路抑制剂设计过程中,应选择通路上游且可特异性调节Wnt紊乱而不影响正常生物学功能的靶点,避免因阻断通路下游靶点而引起机体功能失调。

[参 考 文 献]

- [1] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169(6): 985-999. DOI:10.1016/j.cell.2017.05.016.
- [2] KRISHNAMURTHY N, KURZROCK R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors[J/OL]. Cancer Treat Rev, 2018, 62: 50-60[2020-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745276/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002.
- [3] 李孝琼,肖云峰,吴妮莎,等. 肿瘤干细胞及Wnt/ β -catenin信号通路在结直肠癌肝转移中的作用[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(04): 377-378. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2019.04.023.
- [4] JANDA C Y, DANG L T, YOU C J, et al. Surrogate Wnt agonists that phenocopy canonical Wnt and β -catenin signalling[J]. Nature, 2017, 545(7653): 234-237. DOI:10.1038/nature22306.

- [5] LYBRAND D B, NAIMAN, LAUMANN J M, et al. Destruction complex dynamics: Wnt/ β -catenin signaling alters Axin-GSK3 β interactions in vivo[J/OL]. *Development*, 2019, 146(13): dev164145 [2020-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6633605/>. DOI:10.1242/dev.164145.
- [6] WANG D P, ZHANG Q, LI F F, et al. B-TrCP-mediated ubiquitination and degradation of Dlg5 regulates hepatocellular carcinoma cell proliferation[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 298[2020-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858669/>. DOI:10.1186/s12935-019-1029-1.
- [7] DEBRUINE Z J, XU H E, MELCHER K. Assembly and architecture of the Wnt/ β -catenin signalosome at the membrane[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(24): 4564-4574. DOI:10.1111/bph.14048.
- [8] QI J, LEE H J, SAQUET A, et al. Autoinhibition of Dishevelled protein regulated by its extreme C Terminus plays a distinct role in Wnt/ β -catenin and Wnt/planar cell polarity (PCP) signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(14): 5898-5908. DOI:10.1074/jbc.M116.772509.
- [9] YAMAGUCHI K, NAGATOISHI S, TSUMOTO K, et al. Discovery of chemical probes that suppress Wnt/ β -catenin signaling through high-throughput screening[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(3): 783-794. DOI:10.1111/cas.14297.
- [10] CUI Y M, WU X Q, LIN C Y, et al. AKIP1 promotes early recurrence of hepatocellular carcinoma through activating the Wnt/ β -catenin/CBP signaling pathway[J]. *Oncogene*, 2019, 38(27): 5516-5529. DOI:10.1038/s41388-019-0807-5.
- [11] MARTINEZ S, SCERBO P, GIORDANO M, et al. The PTK7 and ROR2 protein receptors interact in the vertebrate WNT/planar cell polarity (PCP) pathway[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(51): 30562-30572. DOI:10.1074/jbc.M115.697615.
- [12] GÓMEZ-ORTE E, SÁENZ-NARCISO B, MORENO S, et al. Multiple functions of the noncanonical Wnt pathway[J]. *Trends Genet*, 2013, 29(9): 545-553. DOI:10.1016/j.tig.2013.06.003.
- [13] KRISHNAMURTHY N, KURZROCK R. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 62: 50-60[2020-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745276/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002.
- [14] LI S, LAVRIJSEN M, BAKKER A, et al. Commonly observed RNF43 mutations retain functionality in attenuating Wnt/ β -catenin signaling and unlikely confer Wnt-dependency onto colorectal cancers[J]. *Oncogene*, 2020, 39(17): 3458-3472. DOI:10.1038/s41388-020-1232-5.
- [15] KIM S E, HUANG H, ZHAO M, et al. Wnt stabilization of β -catenin reveals principles for morphogen receptor-scaffold assemblies[J]. *Science*, 2013, 340(6134): 867-870. DOI: 10.1126/science.1232389.
- [16] PARKER T W, NEUFELD K L. APC controls Wnt-induced β -catenin destruction complex recruitment in human colonocytes[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2957[2020-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7031393/>. DOI:10.1038/s41598-020-59899-z.
- [17] CLARA J A, MONGE C, YANG Y Z, et al. Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells - a clinical update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4): 204-232. DOI:10.1038/s41571-019-0293-2.
- [18] FAROOQI A A, DE LA ROCHE M, DJAMGOZ M B A, et al. Overview of the oncogenic signaling pathways in colorectal cancer: Mechanistic insights[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 58: 65-79. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.01.001.
- [19] TAI D, WELLS K, ARCAROLI J, et al. Targeting the WNT signaling pathway in cancer therapeutics[J]. *Oncologist*, 2015, 20(10): 1189-1198. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0057.
- [20] MESSERSMITH W, COHEN S, SHAHDA S, et al. Phase 1b study of WNT inhibitor vantictumab (VAN, human monoclonal antibody) with nab-paclitaxel (Nab-P) and gemcitabine (G) in patients (pts) with previously untreated stage IV pancreatic cancer (PC) [J/OL]. *Ann Oncol*, 2016, 27: vi228[2020-02-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419443068>. DOI: 10.1093/annonc/mdw371.69.
- [21] JIMENO A, GORDON M, CHUGH R, et al. A first-in-human phase I study of the anticancer stem cell agent ipafricept (OMP-54F28), a decoy receptor for Wnt ligands, in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(24): 7490-7497. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2157.
- [22] JIANG X M, HAO H X, GROWNEY J D, et al. Inactivating mutations of RNF43 confer Wnt dependency in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(31): 12649-12654. DOI:10.1073/pnas.1307218110.
- [23] GARCÍA-REYES B, WITT L, JANSEN B, et al. Discovery of inhibitor of wnt production 2 (IWP-2) and related compounds as selective ATP-competitive inhibitors of casein kinase 1 (CK1) δ /E[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 4087-4102. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00095.
- [24] MO M L, LI M R, CHEN Z, et al. Inhibition of the Wnt palmitoyltransferase porcupine suppresses cell growth and downregulates the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1719-1723. DOI:10.3892/ol.2013.1256.
- [25] KATO M. Multi-layered prevention and treatment of chronic inflammation, organ fibrosis and cancer associated with canonical WNT/ β -catenin signaling activation (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 713-725. DOI:10.3892/ijmm.2018.3689.
- [26] BOULTER L, GUEST R V, KENDALL T J, et al. WNT signaling drives cholangiocarcinoma growth and can be pharmacologically inhibited[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1269-1285. DOI: 10.1172/JCI76452.
- [27] WU X F, LUO F, LI J B, et al. Tankyrase 1 inhibitor XAV939 increases chemosensitivity in colon cancer cell lines via inhibition of the Wnt signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1333-1340. DOI:10.3892/ijo.2016.3360.
- [28] ARQUÉS O, CHICOTE I, PUIG I, et al. Tankyrase inhibition blocks wnt/ β -catenin pathway and reverts resistance to PI3K and AKT inhibitors in the treatment of colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(3): 644-656. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3081.
- [29] SOLBERG N T, WAALER J, LUND K, et al. TANKYRASE inhibition enhances the antiproliferative effect of PI3K and EGFR inhibition, mutually affecting β -CATENIN and AKT signaling in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(3): 543-553. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-17-0362.
- [30] LUO Y J, TAN W, JIA W K, et al. The long non-coding RNA

- LINC01606 contributes to the metastasis and invasion of human gastric cancer and is associated with Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 103: 125-134. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.08.012.
- [31] NORUM J H, SKARPEN E, BRECH A, et al. The tankyrase inhibitor G007-LK inhibits small intestine LGR5+ stem cell proliferation without altering tissue morphology[J/OL]. *Biol Res*, 2018, 51(1): 3 [2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759193/>. DOI:10.1186/s40659-017-0151-6.
- [32] KIM J Y, PARK G, KRISHNAN M, et al. Selective wnt/ β -catenin small-molecule inhibitor CWP232228 impairs tumor growth of colon cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(7): 3661-3667. DOI: 10.21873/anticancer.13514.
- [33] KIM J Y, LEE H Y, PARK K K, et al. CWP232228 targets liver cancer stem cells through Wnt/ β -catenin signaling: a novel therapeutic approach for liver cancer treatment[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20395-20409. DOI:10.18632/oncotarget.7954.
- [34] PALUSZCZAK J, KLESZCZ R, STUDZIŃSKA-SROKA E, et al. Lichen-derived caperatic acid and physodic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 441(1/2): 109-124. DOI:10.1007/s11010-017-3178-7.
- [35] MASUDA M, UNO Y, OHBAYASHI N, et al. TNIK inhibition abrogates colorectal cancer stemness[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12586 [2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007443/>. DOI:10.1038/ncomms12586.
- [36] YAMADA T, MASUDA M. Emergence of TNIK inhibitors in cancer therapeutics[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(5): 818-823. DOI: 10.1111/cas.13203.
- [37] FANG L, ZHU Q H, NEUENSCHWANDER M, et al. A small-molecule antagonist of the β -catenin/TCF4 interaction blocks the self-renewal of cancer stem cells and suppresses tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(4): 891-901. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1519.
- [38] LIU Y, CHEN H, ZHENG P M, et al. ICG-001 suppresses growth of gastric cancer cells and reduces chemoresistance of cancer stem cell-like population[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 125 [2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5594604/>. DOI:10.1186/s13046-017-0595-0.
- [39] ARENSMAN M D, TELESCA D, LAY A R, et al. The CREB-binding protein inhibitor ICG-001 suppresses pancreatic cancer growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(10): 2303-2314. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-13-1005.
- [40] LIN H H, FENG W C, LU L C, et al. Inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway improves the anti-tumor effects of sorafenib against hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 58-66. DOI:10.1016/j.canlet.2016.07.013.
- [41] KO A H, CHIOREAN E G, KWAK E L, et al. Final results of a phase Ib dose-escalation study of PRI-724, a CBP/ β -catenin modulator, plus gemcitabine (GEM) in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma (APC) as second-line therapy after FOLFIRINOX or FOLFOX[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): e15721 [2020-02-18]. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e15721. DOI:10.1200/jco.2016.34.15_suppl.e15721.
- [42] BAHRAMI A, AMERIZADEH F, SHAHIDSALES S, et al. Therapeutic potential of targeting wnt/ β -catenin pathway in treatment of colorectal cancer: rational and progress[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(8): 1979-1983. DOI:10.1002/jcb.25903.
- [43] LI N, XI Y G, TINSLEY H N, et al. Sulindac selectively inhibits colon tumor cell growth by activating the cGMP/PKG pathway to suppress Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(9): 1848-1859. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-13-0048.
- [44] MONIN M B, KRAUSE P, STELLING R, et al. The anthelmintic niclosamide inhibits colorectal cancer cell lines via modulation of the canonical and noncanonical Wnt signaling pathway[J]. *J Surg Res*, 2016, 203(1): 193-205. DOI:10.1016/j.jss.2016.03.051.
- [45] BARBARINO M, CESARI D, INTRUGLIO R, et al. Possible repurposing of pyruvium pamoate for the treatment of mesothelioma: a pre-clinical assessment[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 7391-7401. DOI:10.1002/jcp.26579.
- [46] AL-DALI A M, WEIHER H, SCHMIDT-WOLF I G H. Utilizing ethacrynic acid and ciclopirox olamine in liver cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6854-6860. DOI:10.3892/ol.2018.9472.
- [47] GURNEY A, AXELROD F, BOND C J, et al. Wnt pathway inhibition via the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(29): 11717-11722. DOI:10.1073/pnas.1120068109.
- [48] ZHANG Y Q, MORRIS J P 4th, YAN W, et al. Canonical wnt signaling is required for pancreatic carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15): 4909-4922. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-4384.
- [49] PAVLOVIC Z, ADAMS J J, BLAZER L L, et al. A synthetic anti-Frizzled antibody engineered for broadened specificity exhibits enhanced anti-tumor properties[J]. *MAbs*, 2018, 10(8): 1157-1167. DOI:10.1080/19420862.2018.1515565.
- [50] FLANAGAN D J, BARKER N, COSTANZO N S D, et al. Frizzled-7 is required for Wnt signaling in gastric tumors with and without Apc mutations[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(5): 970-981. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-2095.
- [51] KATOH M, KATOH M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3): 587-606. DOI:10.3892/ijmm.2017.3071.
- [52] LE P N, MCDERMOTT J D, JIMENO A. Targeting the Wnt pathway in human cancers: therapeutic targeting with a focus on OMP-54F28[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2015, 146: 1-11 [2020-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304994/>. DOI:10.1016/j.pharmthera.2014.08.005.
- [53] LI Y Q, LI J, WANG R J, et al. Frequent RNF43 mutation contributes to moderate activation of Wnt signaling in colorectal signet-ring cell carcinoma[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(4): 292-298. DOI: 10.1007/s13238-020-00691-0.
- [54] SHIRAI F, MIZUTANI A, YASHIRODA Y, et al. Design and discovery of an orally efficacious spiroindolinone-based tankyrase inhibitor for the treatment of colon cancer[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(8): 4183-4204. DOI:10.1021/acs.jmedchem.0c00045.
- [55] BOULTER L, GUEST R V, KENDALL T J, et al. WNT signaling drives cholangiocarcinoma growth and can be pharmacologically inhibited[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1269-1285. DOI: 10.1172/JCI76452.
- [56] EGASHIRA I, TAKAHASHI-YANAGA F, NISHIDA R, et al. Celecoxib and 2, 5-dimethylcelecoxib inhibit intestinal cancer growth

- by suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(1): 108-115. DOI:10.1111/cas.13106.
- [57] REN Y G, TAO J, JIANG Z, et al. Pimozide suppresses colorectal cancer via inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 209: 267-273. DOI:10.1016/j.lfs.2018.08.027.
- [58] FAKO V, YU Z P, HENRICH C J, et al. Inhibition of wnt/ β -catenin signaling in hepatocellular carcinoma by an antipsychotic drug pimozide[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(7): 768-775. DOI: 10.7150/ijbs.14718.
- [59] 李焯婷, 唐有为. 人参皂苷 Rg3 体外通过抑制 Wnt/ β 联蛋白通路阻止胃癌 SGC7901 细胞血管生成拟态的形成[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(5): 518-523. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.006.
- [60] ABUNA R P F, OLIVEIRA F S, LOPES H B, et al. The Wnt/ β -catenin signaling pathway is regulated by titanium with nanotopography to induce osteoblast differentiation[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 184: 110513. DOI:10.1016/j.colsurfb.2019.110513.
- [61] LIU Q S, LI S R, LI K Q, et al. Ellagic acid improves endogenous neural stem cells proliferation and neurorestoration through Wnt/ β -catenin signaling in vivo and in vitro[J/OL]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(3) [2020-02-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27794200/>. DOI:10.1002/mnfr.201600587.
- [62] GUO Q Y, ZHONG W, DUAN A S, et al. Protective or deleterious role of Wnt/beta-catenin signaling in diabetic nephropathy: an unresolved issue[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 151-157. DOI:10.1016/j.phrs.2019.03.022.

[收稿日期] 2020-03-10

[修回日期] 2020-06-21

[本文编辑] 黄静怡