

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.012

G蛋白偶联受体卷曲蛋白2在肿瘤中的作用

The role of G protein-coupled receptor Frizzled2 in tumor

尹萍 综述; 张林杰 审阅(安徽医科大学临床医学院 基础医学部, 安徽 合肥 230031)

[摘要] 卷曲蛋白2(Fzd2)是一种很重要的肿瘤标志物,在多种肿瘤中均异常表达,参与肿瘤的发生发展过程。Fzd2在肿瘤中的调控作用与多种Wnt信号通路密切相关。Fzd2和Wnt通路在乳腺癌、肝癌、宫颈癌等多种肿瘤中被过度激活,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移。Fzd2还可以诱导肿瘤细胞获得干性,调节肿瘤干细胞的自我更新和分化,从而促进肿瘤的复发及耐药性的增加,影响肿瘤的治疗效果。Fzd2还参与肿瘤微环境的形成及肿瘤相关血管的生成,进一步促进和加剧了肿瘤的恶化。深入探讨Fzd2在肿瘤中的调控机制,可为肿瘤治疗提供潜在的新靶点或突破点,为肿瘤的个体化治疗提供新的思路。

[关键词] 卷曲蛋白2(Fzd2); 肿瘤; Wnt通路

[中图分类号] R730.45; R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385x(2024) 09-0924-07

Wnt蛋白是一个转录因子基因家族,可以与一个或多个卷曲蛋白(Frizzled, Fzd)受体协同作用,在细胞存活、迁移和侵袭中起关键作用。Fzd受体属于G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)家族的成员之一,是Wnt配体的七次跨膜受体。Fzd受体的N端共享一个富含半胱氨酸的结构域(cysteine-rich domain, CRD),该结构域具有120个保守的氨基酸,Fzd可以通过CRD与Wnt配体结合^[1]。Fzd家族主要包括10个成员,即Fzd1~Fzd10。Fzd2是Fzd蛋白家族的成员之一,它在染色体上定位于17q21.31。已经发现Fzd2在多种恶性肿瘤中均高表达,并且参与调控肿瘤的各种恶性生物学行为^[2-5]。Fzd2各方面研究在不断进行,但是关于Fzd2的综述暂时还没有,本文主要从Fzd2在肿瘤中的调控机制方面进行综合叙述,旨在为肿瘤的个体化治疗提供有益的新思路。

1 Fzd2蛋白结构与功能

1.1 Fzd2蛋白结构

Fzd2蛋白在N端与其他Fzd受体共享一个CRD,主要通过这个结构域识别Wnt配体。Fzd2蛋白的C端含有一个保守的KTXXXW结构域,其中X代表任意的氨基酸,通过这个结构域将信号向下游的蓬乱蛋白(Dishevelled, DVL)传递。Fzd2蛋白还有一个七次跨膜结构域紧接着N端,该结构域的功能是将Wnt蛋白固定在Fzd2的表面。Fzd2的蛋白结构决定了它的功能。目前,研究发现Fzd2在多种肿瘤过程中都发挥了重要的功能。

1.2 Fzd2在肿瘤中的表达

Fzd2在不同肿瘤中的异常表达,对肿瘤发生发展也起不同作用^[6],如在肝癌^[7]、子宫内膜癌^[8]、结肠癌^[9]和神经母细胞瘤^[9]中,Fzd2过表达起着致癌作

用。然而,Fzd2在唾液腺样囊性癌中却是抑癌基因^[6,10]。此外,Fzd2可在晚期肿瘤的间质样细胞中过度表达,可能是患者预后不良的潜在标志物^[7]。

2 Fzd2在肿瘤中的作用

研究^[6]表明,Fzd2在不同肿瘤由于受该肿瘤的微环境影响表现为不同的作用,即使同一肿瘤也表现为不同作用。Fzd2对肿瘤的发生发展过程中不同方面都发挥了关键作用,包括促进肿瘤细胞的增殖、上皮间质转化(EMT)、转移、耐药、干细胞特性、血管生成等^[11]。

2.1 Fzd2促进肿瘤细胞发生EMT

EMT是一种分化的非运动上皮细胞向低分化的运动间充质细胞转化的过程,是肿瘤获得侵袭力和发生迁移的基础^[12-13]。EMT是细胞顶端-基底极性丧失的过程,上皮标志物(主要为E-cadherin)的表达下调和间充质标志物(如N-cadherin)的表达增强,为EMT进程中的基本表现^[13-14],Fzd2可通过影响上皮标志物和间充质标志物的表达来调控肿瘤的发生发展。目前,有研究^[8]表明,Fzd2在肿瘤组织相对于正常组织中的水平过表达。且Fzd2过表达可促进EMT进程^[8,15]。在乳腺癌^[16-17]、肝癌^[18]、口腔鳞状细胞癌^[19]及食管鳞状细胞癌^[5]等恶性肿瘤中,Fzd2可通过介导非典型Wnt通路促进肿瘤细胞发生EMT获得侵袭力。在前列腺癌中,Fzd2可激活典型Wnt通路,介导肿瘤细胞发生EMT促进肿瘤的侵袭和转移^[6]。因此证明,Fzd2可通过促进肿瘤细胞发生EMT影响肿瘤

[基金项目] 安徽医科大学临床医学院科研项目(No.2023XJKY001)

[作者简介] 尹萍(1995—),女,硕士,助教,主要从事乳腺癌发生发展机制及治疗的研究。E-mail:pyin_sj@163.com

[通信作者] 张林杰,E-mail:894417247@qq.com

的发生发展。

2.2 Fzd2 赋予肿瘤细胞干细胞样特性

干细胞样特性(也称为干性)可以诱发肿瘤的发生、复发、转移和耐药。LGR5^[20-23]、CD44^[24]等是干细胞标志物,并且参与干细胞干性的维持。研究^[16]发现,Fzd2可维持并增强肿瘤干细胞干性。在乳腺癌中,Fzd2可通过非典型Wnt通路IL-6/Stat3赋予乳腺癌细胞间质样干性。在稳定缺失Fzd2的肝癌细胞中,CD44表达减少,而稳定过表达Fzd2的肝癌细胞中的CD44表达增强^[17],说明Fzd2过表达可增强干细胞干性。

2.3 Fzd2 与肿瘤细胞增殖

Fzd2在不同肿瘤中作用机制不同。在肝细胞癌中,Fzd2敲除抑制了肝癌细胞的增殖能力,而Fzd2过度表达增强肿瘤的增殖能力,说明Fzd2可促进肝癌细胞增殖^[18]。但同时也有研究^[25]证明,Fzd2参与其他一些信号通路对肝癌细胞的增殖有抑制作用,如Fzd2/Wnt5a通过抑制 β -catenin信号来抑制肝癌细胞增殖。除了肝癌,在唾液腺样囊性癌中,Fzd2可能通过介导PAI-1抑制其增殖^[6]。

但在大多数肿瘤细胞中Fzd2能促进肿瘤细胞增殖。Fzd2受体与Wnt3a和Wnt5a的结合通过激活神经母细胞瘤中的Wnt- β -catenin信号通路和 β -catenin非依赖通路促进神经母细胞瘤细胞的增殖^[9]。在胃癌中,Fzd2敲减后可通过下调MMP9抑制胃癌细胞的增殖^[2]。在乳腺癌中,转录调节因子X1介导的Fzd2上调,可促进肿瘤的增殖^[26]。而抑制miR-30a-3p/5p可增强Wnt2与Fzd2的结合从而促进食管鳞癌细胞增殖^[27]。在舌头鳞状细胞癌中,Fzd2表达下调可有效抑制舌癌细胞的增殖^[6]。

2.4 Fzd2 与肿瘤细胞迁移和侵袭

Fzd2可能是肿瘤转移的一个潜在标志物^[8]。Fzd2可介导典型的Wnt通路和非典型Wnt通路参与肿瘤细胞的迁移和侵袭。在肝细胞癌中,已证明Fzd2敲除导致细胞迁移减少从而抑制肿瘤转移^[7],Fzd2通过激活Hippo-YAP^[8]、Fyn-Stat3^[9]、Wnt/PCP^[28]等信号通路调节肝癌细胞的侵袭和转移。在子宫内膜癌^[8]、神经母细胞瘤^[9]、卵巢癌^[29]及宫颈癌^[30],Fzd2与Wnt5结合介导的细胞迁移和侵袭依赖于激活典型和非典型Wnt通路,并刺激癌细胞增殖。但在唾液腺样囊性癌中,Fzd2被证明是抑制癌细胞迁移的^[10]。

2.5 Fzd2 促进血管生成

血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是一种新发现的血管生成方法,VM主要通过形成外界与血管网络的“管道”将红细胞和营养物质转移到肿瘤细胞。在VM中形成的血管由肿瘤细胞排列组成,这

些细胞被过碘酸希夫(periodic acid Schiff, PAS)反应染色,并有丰富外基质成分,构成VM中肿瘤细胞大多数来自于肿瘤干细胞^[31]。在肝癌中,在Fzd2过度表达细胞中,与VM结构形成有关的标志物增多,说明Fzd2能够促进血管生成,这一过程也涉及Hippo信号通路^[18]。

2.6 Fzd2 增强肿瘤细胞耐药

肿瘤细胞的耐药主要与BRCA1^[32-33]、ABCG家族^[34-35]以及DNA损伤^[36]等相关。研究^[16]证明,Fzd2可以赋予肿瘤细胞耐药性。在乳腺癌中,Fzd2介导的乳腺癌细胞耐药的增加主要通过ABCG2蛋白,Fzd2与Wnt5a/b结合,通过与IL-6/Stat3、YAP等信号通路共同作用,调节ABCG2蛋白的表达,促进细胞耐药性的增加。而在肝癌中,主要通过抑制FZD2-AXL-NUAK1/2信号通路调节肝细胞癌细胞的耐药性^[37]。Fzd2在尿路上皮癌中,也被发现通过Wnt5a-Fzd2-Ror2信号调节耐药,并与患者不良预后有关^[38]。

3 Fzd2 作用的信号通路

3.1 典型信号通路

Wnt- β -catenin通路是Wnt信号经典通路,Wnt信号的异常激活,可以使 β -catenin在多种肿瘤中异常表达,从而促进肿瘤的发生与增殖^[11]。经典的Wnt- β -catenin通路主要由Wnt1和Wnt3a启动^[39],Wnt3a已经被证明是Fzd2的配体^[9]。在神经母细胞瘤和细胞中,已经发现Wnt3高表达^[9,40]。Fzd2可以调节神经母细胞瘤细胞的增殖、迁移及转移。Fzd2敲减后,与 β -catenin通路相关的磷酸化的LRP6、活化的 β -catenin以及 β -catenin通路下游靶基因c-myc、cyclinD1的表达都下调,但是经过重组Wnt3a刺激以后,上述相应蛋白的表达又上调^[9]。在肺癌中,Fzd2可以与Ror2分子激活的Wnt3a结合,启动Wnt信号经典通路,促进肺癌的进展^[41],Fzd2-LRP6复合体也可以增强Wnt- β -catenin信号促进肺癌的发生和进展^[42]。宫颈癌治疗中,miR-17-5p通过Wnt- β -catenin通路抑制Fzd2的表达,提示Fzd2主要是通过经典的 β -catenin通路发挥调节作用^[33]。在胃癌中,通过典型的Wnt- β -catenin通路促进迁移、侵袭及转移^[2]。这些研究都表明,Fzd2参与Wnt- β -catenin通路,是该通路的组成分子之一。

3.2 非典型信号通路

3.2.1 Stat3 通路

Stat3的异常组成活性对于多种原发性肿瘤和肿瘤细胞系的存活和增殖是必需的,因此Stat3被认为是一种致癌基因^[43-46]。在多种肿瘤细胞中,Fzd2可以与Wnt5a/b结合,募集Stat3并使其磷酸化^[47]。在乳腺

癌中, Fzd2通过调节 IL-6/Stat3 信号诱导肿瘤细胞的耐药性、EMT、干细胞样特性等^[16]。在肝癌细胞中, Fzd2 诱导 Stat3 磷酸化主要是通过酪氨酸激酶 Fyn 介导的, Fyn 通过其 SH2 结构域与 Fzd2-Tyr552 结合, 形成活化的复合物, 这种活化的复合物可以在 Tyr705 上募集并使 Stat3 磷酸化^[48]。而在另外一个肝细胞癌研究中, Fzd2 诱导的 Stat3 活化主要与 Hippo 通路相关, 几种通路之间形成一个信号作用网络, 共同促进肝癌细胞的血管生成、干性等过程^[18]。Fzd2 还可以与 Wnt2 结合通过介导 Stat3 通路稳定地调节食管癌细胞的转移等^[49]。Fzd2/stat3 信号的下调也可以抑制高级别浆液性卵巢癌的侵袭和迁移能力^[50]。上述这些研究说明 Fzd2 在多种肿瘤病理过程中与 Stat3 通路形成交互作用。

3.2.2 Hippo/Yap 通路

Hippo 信号的同源蛋白有 YAP/TAZ^[51-52]。YAP 是 Wnt/ β -catenin 的靶基因, 转录增强相关结构域 (transcriptional enhanced associate domain, TEAD) 是 YAP 的主要 DNA 结合结构域^[53]。Hippo 通路中的 LATS1/2 激活可诱导 YAP 和 TAZ 磷酸化, 未被磷酸化的 YAP 和 TAZ 可进入细胞核与 TEAD 结合^[47]。MST1/2 是 YAP 的上游抑制剂^[19,54], 在肝细胞癌研究中发现, Fzd2 可激活 Hippo/Yap 信号, 并且抑制上游调节因子 MST1/2 和 LATS 的表达。Fzd2 可介导 Wnt5a/b 和 Wnt3a 激活 YAP/TAZ-TEAD 信号, 而 Ror1 激活 YAP/TAZ-TEAD 信号也需要 Fzd2 协同^[47]。YAP/TAZ-TEAD 信号通路也可促进 Wnt5a 转录, 从而与 Wnt5a-Fzd2 等形成正反馈回路^[55]。Wnt5a/Fzd2 信号在多种恶性肿瘤中可与 Hippo/Yap 信号相互作用发挥调控作用^[16, 49,56-57]。

3.2.3 TGF- β 1/Smad3 通路

转化生长因子 β (transcriptional growth factor- β , TGF- β) 家族与 Wnt 信号在多个点之间存在交互作用, Wnt-Fzd 信号可以抑制 GSK-3 β 并稳定 Smad 蛋白^[58]。TGF- β 可以增强 YAP1 靶基因表达或诱导 YAP1 激活^[59-62], IL-6 能够介导血清反应因子 (serum response factor, SRF)/YAP1 诱导的干性^[59,63]。研究^[59]发现, Fzd2-Wnt5a 信号与 TGF- β 1/Smad3 信号促进乳腺癌细胞的耐药性、干性等, 并且在调节过程中与 IL-6/Stat3、Hippo/YAP 等共同发挥作用。Fzd2 还可以促进 TGF- β 1 诱导的乳腺癌细胞发生 EMT^[17]。上述研究说明 Fzd2 也是 TGF- β 1/Smad3 通路中重要的分子之一。

3.2.4 Notch 信号

Notch 信号转导机制主要是 Notch 细胞内结构域 (Notch intracellular domain, NICD) 充当膜结合转录

因子。Wnt 和 Notch 信号之间存在相互作用, Wnt 信号可以激活 Notch 配体的表达^[64]。Fzd 受体包括 Fzd2 和 Wnt 形成信号网络, 与 Notch 等许多级联信号网络一起调节干细胞和祖细胞的稳态和平衡^[65-66]。在肝母细胞瘤中发现, Fzd2 的甲基化状态和 Notch 通路相关^[67]。在乳腺癌中发现, Fzd2 通过 Notch 信号介导 TGF- β 1 诱导的乳腺癌细胞发生 EMT^[17]。这说明 Wnt 信号通路成员 Fzd2 与 Notch 信号在诱导过程中共同发挥作用^[68]。

4 Fzd2 与肿瘤生物治疗

随着对肿瘤分子机制研究的深入, 肿瘤的生物治疗以其针对性强、不良反应少、适应范围广及联合治疗增强效果等独特的优势, 对肿瘤的治疗起着重要的作用^[69]。肿瘤的生物治疗, 是指应用现代生物技术及生物产品, 通过调节免疫、内分泌、基因表达及血管生成等环节, 调节体内自身的生物学反应, 直接或者间接抑制肿瘤^[70]。肿瘤生物治疗的范畴包括细胞因子、肿瘤疫苗、基因治疗、抗肿瘤血管生成、诱导细胞分化、干细胞移植等。

生物治疗靶点的选择是影响肿瘤生物治疗效果的重要及关键因素^[71]。Fzd2 被发现在多种恶性肿瘤的发生发展过程中都发挥了重要作用, 且作用过程涉及很多的信号通路及相关分子。比如在神经胶质瘤中, Fzd2 是不良预后的新型预测因子, 与免疫细胞浸润有关, 且与免疫检查点呈正相关, 提示 Fzd2 可作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点^[72]。在乳腺癌中, 通过 Stat3/IL-6 等信号通路, 促进肿瘤发生 EMT、获得干性及提高耐药性, 对 Fzd2 进行基因敲除或者敲减, 可以抑制 Stat3、IL-6 等蛋白的表达, 抑制肿瘤的发生发展^[16-17]。Fzd2 过表达也可以通过 Hippo 信号通路, 促进肝癌细胞中血管生成标志物的表达, 促进肝肿瘤中血管的生成^[18], 提示敲减 Fzd2 可抗肿瘤血管的生成。抗体表象定位的方法可用于抗体药物的研究并具有靶向预定位的功能, 在这个过程中发现并获得 Fzd2 特异性抗体, 提示 Fzd2 可作为靶向的抗体药物, 在与 Fzd2 有关的癌症中具有临床治疗潜力^[73]。

靶向 Fzd2 的肿瘤治疗可能涉及了肿瘤生物治疗的多个范畴, 包括细胞因子、免疫治疗及抗肿瘤血管生成等。通过对 Fzd2 进行更深入的分子机制研究及对肿瘤微环境的影响的探讨, 将可能为多种临床肿瘤的治疗提供新的思路及策略, 促进肿瘤生物治疗与其他治疗方式的联合运用。

5 结 语

Fzd2 是典型的 Wnt 通路和多种非典型的 Wnt 通

路的最重要受体之一,在多种肿瘤中高表达,并与患者不良预后有关。Wnt- β -catenin 通路在肿瘤的发生、发展、转移、耐药以及干性中都发挥了重要的作用,并且可以促进肿瘤细胞发生 EMT。Hippo/Yap 通路能够影响肿瘤的发生。YAP 可以促进肝癌、乳腺癌的侵袭和转移,并且可以与 IL-6/STAT3 信号共同发挥作用诱导干性。TGF- β 可以促进 NICD 的表达,也可以诱导 YAP 的激活,同时也可以参与 Notch 信号诱导神经母细胞瘤中相关蛋白的甲基化。Fzd2 被发现能诱导 β -catenin、IL-6、STAT3、TGF- β 以及 YAP1 等的表达,与上述相关的信号通路均有联系。Fzd2 在这些通路中可能起到一个连接或者中间介质的作用,

同时又调节着这些信号通路的过程,提示 Fzd2 参与的多种致癌途径之间会有一个相互作用的调节网络(图 1)。Fzd2 参与到上述各种致癌途径发挥作用,参与多种肿瘤的各种生物学行为。Fzd2 诱导肿瘤的侵袭、转移、耐药、干性等过程可能主要由 EMT 介导。EMT 的发生又可以促进肿瘤的复发、转移、干性、耐药等过程,而干性又是发生耐药、转移、复发(特别是肿瘤)的一个重要原因,提示 Fzd2 参与的上述过程之间有可能是一个相互促进、相互反馈的回路。综合现有的各项研究提示,Fzd2 可能为多种临床肿瘤的治疗提供一些潜在的新的治疗靶点或突破点,也期待本综述可以为 Fzd2 的后续研究提供新的思路。

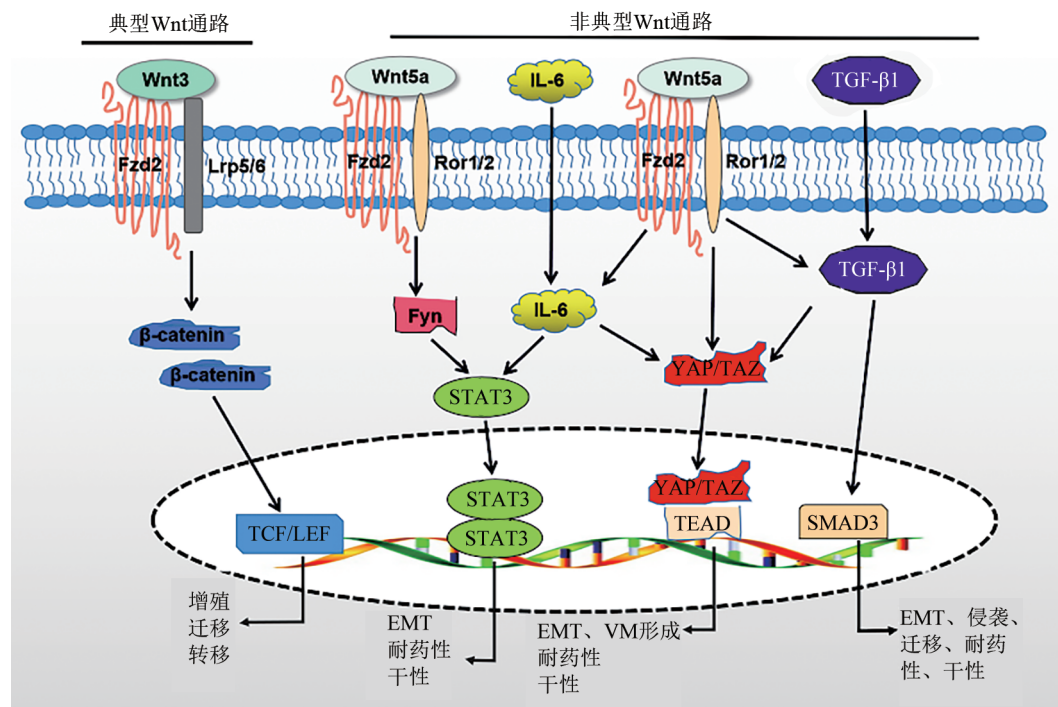


图 1 Fzd2 作用机制

[参考文献]

- [1] YIN P, BAI Y, WANG Z, *et al.* Non-canonical Fzd7 signaling contributes to breast cancer mesenchymal-like stemness involving Col6a1[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 143[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7487719/>. DOI: 10.1186/s12964-020-00646-2.
- [2] DONG D, NA L, ZHOU K L, *et al.* FZD5 prevents epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 21[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898745/>. DOI: 10.1186/s12964-021-00708-z.
- [3] TOMIZAWA M, SHINOZAKI F, MOTOYOSHI Y, *et al.* Suppression of hepatocellular carcinoma cell proliferation by short hairpin RNA of frizzled2 with Sonazoid-enhanced irradiation[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(1): 123-129. DOI: 10.3892/ijo.2015.3259.
- [4] BIAN Y D, CHANG X W, LIAO Y, *et al.* Promotion of epithelial-mesenchymal transition by Frizzled2 is involved in the metastasis of endometrial cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2): 803-810. DOI: 10.3892/or.2016.4885.
- [5] FU Y F, ZHENG Q, MAO Y Y, *et al.* WNT2-mediated FZD2 stabilization regulates esophageal cancer metastasis via STAT3 signaling[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1168[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7379028/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.01168.
- [6] HUANG L, LUO E L, XIE J, *et al.* FZD2 regulates cell proliferation and invasion in tongue squamous cell carcinoma[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(11): 2330-2339[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6775310/>. DOI: 10.7150/ijbs.33881.
- [7] ASANO T, YAMADA S, FUCHS B C, *et al.* Clinical implication of Frizzled 2 expression and its association with epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*,

- 2017, 50(5): 1647-1654. DOI: 10.3892/ijo.2017.3937.
- [8] HOLCOMBE R F, MARSH J L, WATERMAN M L, *et al.* Expression of Wnt ligands and Frizzled receptors in colonic mucosa and in colon carcinoma[J/OL]. *Mol Pathol*, 2002, 55(4): 220-226 [2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1187182/>. DOI: 10.1136/mp.55.4.220.
- [9] ZINS K, SCHÄFER R, PAULUS P, *et al.* Frizzled2 signaling regulates growth of high-risk neuroblastomas by interfering with β -catenin-dependent and β -catenin-independent signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46187-46202. DOI: 10.18632/oncotarget.10070.
- [10] DING L C, HUANG X Y, ZHENG F F, *et al.* FZD2 inhibits the cell growth and migration of salivary adenoid cystic carcinomas[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 1006-1012. DOI: 10.3892/or.2015.3811.
- [11] ZHOU M M, SUN X Z, ZHU Y H. Analysis of the role of Frizzled 2 in different cancer types[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(4): 1195-1208. DOI: 10.1002/2211-5463.13111.
- [12] YOUSSEF K K, NIETO M A. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and degeneration[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024, 25(9): 720-739. DOI: 10.1038/s41580-024-00733-z.
- [13] PRIETO-GARCÍA E, DÍAZ-GARCÍA C V, GARCÍA-RUIZ I, *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression[J/OL]. *Med Oncol*, 2017, 34(7): 122 [2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560682/>. DOI: 10.1007/s12032-017-0980-8.
- [14] FANTOZZI A, GRUBER D C, PISARSKY L, *et al.* VEGF-mediated angiogenesis links EMT-induced cancer stemness to tumor initiation[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(5): 1566-1575. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1641.
- [15] 尹萍, 王巍, 白瑜, 等. Fzd2 诱导 ER 阴性乳腺癌细胞上皮-间质转化[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(16): 2740-2744. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.16.002.
- [16] YIN P, WANG W, GAO J, *et al.* Fzd2 contributes to breast cancer cell mesenchymal-like stemness and drug resistance[J]. *Oncol Res*, 2020, 28(3): 273-284. DOI: 10.3727/096504020X15783052025051.
- [17] TULUHONG D, CHEN T, WANG J J, *et al.* FZD2 promotes TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer *via* activating Notch signaling pathway[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 199[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8033683/>. DOI: 10.1186/s12935-021-01866-3.
- [18] OU H H, CHEN Z J, XIANG L Y, *et al.* Frizzled 2-induced epithelial-mesenchymal transition correlates with vasculogenic mimicry, stemness, and Hippo signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(4): 1169-1182. DOI: 10.1111/cas.13949.
- [19] ZHANG E J, LI Z N, XU Z F, *et al.* Frizzled2 mediates the migration and invasion of human oral squamous cell carcinoma cells through the regulation of the signal transducer and activator of transcription-3 signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(6): 3061-3067. DOI: 10.3892/or.2015.4285.
- [20] YANG L, TANG H L, KONG Y N, *et al.* LGR5 promotes breast cancer progression and maintains stem-like cells through activation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(10): 2913-2924. DOI: 10.1002/stem.2083.
- [21] LEUNG C, TAN S H, BARKER N. Recent advances in Lgr5⁺ stem cell research[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(5): 380-391. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.01.010.
- [22] CARMON K S, GONG X, LIN Q S, *et al.* R-spondins function as ligands of the orphan receptors LGR4 and LGR5 to regulate Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(28): 11452-11457. DOI: 10.1073/pnas.1106083108.
- [23] GLINKA A, DOLDE C, KIRSCH N, *et al.* LGR4 and LGR5 are R-spondin receptors mediating Wnt/ β -catenin and Wnt/PCP signalling[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(10): 1055-1061. DOI: 10.1038/embor.2011.175.
- [24] AL-HAJJ M, WICHA M S, BENITO-HERNANDEZ A, *et al.* Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 3983-3988. DOI: 10.1073/pnas.0530291100.
- [25] YANG J, CUSIMANO A, MONGA J K, *et al.* WNT5A inhibits hepatocyte proliferation and concludes β -catenin signaling in liver regeneration[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(8): 2194-2205. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.04.021.
- [26] 地里呼玛尔·吐鲁洪, 王少华. 转录因子 RFX1 上调 FZD2 促进乳腺癌增殖、侵袭和转移[J]. *东南国防医药*, 2023, 25(3): 230-236. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.03.002.
- [27] QI B, WANG Y, CHEN Z J, *et al.* Down-regulation of miR-30a-3p/5p promotes esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation by activating the Wnt signaling pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(45): 7965-7977. DOI: 10.3748/wjg.v23.i45.7965.
- [28] LIU Y, DENG H J, LIANG L, *et al.* Depletion of VPS35 attenuates metastasis of hepatocellular carcinoma by restraining the Wnt/PCP signaling pathway[J]. *Genes Dis*, 2021, 8(2): 232-240. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.07.009.
- [29] AZIMIAN-ZAVAREH V, DEGHANI-GHOBADI Z, EBRAHIMI M, *et al.* Wnt5A modulates integrin expression in a receptor-dependent manner in ovarian cancer cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5885[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7970989/>. DOI: 10.1038/s41598-021-85356-6.
- [30] XU Y S, ZHANG Q W, LIN F, *et al.* Casiopeina II -gly acts on lncRNA MALAT1 by miR-17-5p to inhibit FZD2 expression *via* the Wnt signaling pathway during the treatment of cervical carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(4): 1365-1379. DOI: 10.3892/or.2019.7268.
- [31] WEI X X, CHEN Y H, JIANG X J, *et al.* Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 7[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397409/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01288-1.
- [32] FERROUDJ S, YILDIZ G, BOURAS M, *et al.* Role of Fanconi anemia/BRCA pathway genes in hepatocellular carcinoma chemoresistance[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(12): 1264-1274. DOI: 10.1111/hepr.12675.
- [33] ORHAN E, VELAZQUEZ C, TABEL I, *et al.* CDK inhibition results in pharmacologic BRCAness increasing sensitivity to olaparib in BRCA1-WT and olaparib resistant in Triple Negative Breast Cancer[J/OL]. *Cancer Lett*, 2024, 589: 216820[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38574883/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216820.
- [34] WESTOVER D, LI F Z. New trends for overcoming ABCG2/BCRP-mediated resistance to cancer therapies[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 159[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696234/>. DOI: 10.1186/s13046-015-0275-x.

- [35] GOSE T, RASOULI A, DEGHANI-GHAHNAVYEH S, *et al.* Tumor-acquired somatic mutation affects conformation to abolish ABCG2-mediated drug resistance[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2024, 73: 10106[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11137617/>. DOI: 10.1016/j.drug.2024.101066.
- [36] QU L, LIU S J, ZHANG L, *et al.* The role of m6A-mediated DNA damage repair in tumor development and chemoradiotherapy resistance[J/OL]. *Cancer Control*, 2024, 31: 10732748241247170 [2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11047261/>. DOI: 10.1177/10732748241247170.
- [37] GOLKOWSKI M, LAU H T, CHAN M, *et al.* Pharmacoproteomics identifies kinase pathways that drive the epithelial-mesenchymal transition and drug resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Syst*, 2020, 11(2): 196-207. DOI: 10.1016/j.cels.2020.07.006.
- [38] MEAGHER M, KRAUSE H, ELLIOTT A, *et al.* Characterization and impact of non-canonical WNT signaling on outcomes of urothelial carcinoma[J/OL]. *Cancer Med*, 2024, 13(7): e7148[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10983807/>. DOI: 10.1002/cam4.7148.
- [39] LV J, FENG Z P, CHEN F K, *et al.* M2-like tumor-associated macrophages-secreted Wnt1 and Wnt3a promotes dedifferentiation and metastasis *via* activating β -catenin pathway in thyroid cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2021, 60(1): 25-37. DOI: 10.1002/mc.23268.
- [40] REVET I, HUIZENGA G, KOSTER J, *et al.* MSX1 induces the Wnt pathway antagonist genes DKK1, DKK2, DKK3, and SFRP1 in neuroblastoma cells, but does not block Wnt3 and Wnt5A signalling to DVL3[J]. *Cancer Lett*, 2010, 289(2): 195-207. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.08.019.
- [41] LI C G, CHEN H Y, HU L Y, *et al.* Ror2 modulates the canonical Wnt signaling in lung epithelial cells through cooperation with Fzd2 [J/OL]. *BMC Mol Biol*, 2008, 9: 11[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2254434/>. DOI: 10.1186/1471-2199-9-11.
- [42] HYUN S Y, MIN H Y, LEE H J, *et al.* Ninjurin1 drives lung tumor formation and progression by potentiating Wnt/ β -Catenin signaling through Frizzled2-LRP6 assembly[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 133[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8991582/>. DOI: 10.1186/s13046-022-02323-3.
- [43] MONTELEONE E, ORECCHIA V, CORRIERI P, *et al.* SP1 and STAT3 functionally synergize to induce the RhoU small GTPase and a subclass of non-canonical WNT responsive genes correlating with poor prognosis in breast cancer[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(1): 101[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356433/>. DOI: 10.3390/cancers11010101.
- [44] DEMARIA M, GIORGI C, LEBIEDZINSKA M, *et al.* A STAT3-mediated metabolic switch is involved in tumour transformation and STAT3 addiction[J]. *Aging*, 2010, 2(11): 823-842. DOI: 10.18632/aging.100232.
- [45] ZHOU J B, WAN F, XIAO B, *et al.* Metochalcone induces senescence-associated secretory phenotype *via* JAK2/STAT3 pathway in breast cancer[J]. *Oncol Res*, 2024, 32(5): 943-953. DOI: 10.32604/or.2023.044775.
- [46] MENGIE AYELE T, TILAHUN MUCHE Z, BEHAILE TEKLEMARIAM A, *et al.* Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in the tumorigenesis, chemotherapy resistance, and treatment of solid tumors: a systemic review[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1349-1364. DOI: 10.2147/JIR.S353489.
- [47] SUN Y, WANG W, ZHAO C H. Frizzled receptors in tumors, focusing on signaling, roles, modulation mechanisms, and targeted therapies[J]. *Oncol Res*, 2021, 28(6): 661-674. DOI: 10.3727/096504020X16014648664459.
- [48] GUJRAL T S, CHAN M, PESHKIN L, *et al.* A noncanonical Frizzled2 pathway regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 844-856. DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.032.
- [49] XUE A G, CHAN M, GUJRAL T S. Pan-cancer analysis of the developmental pathways reveals non-canonical Wnt signaling as a driver of mesenchymal-type tumors[J]. *Transl Res*, 2020, 224: 1-15. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.06.003.
- [50] 罗沐. ALPL 通过下调 FZD2/STAT3 信号通路抑制高级别浆液性卵巢癌的迁移和侵袭潜能[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [51] PAN C R, HAO X X, DENG X F, *et al.* The roles of Hippo/YAP signaling pathway in physical therapy[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 197[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38670949/>. DOI: 10.1038/s41420-024-01972-x.
- [52] TAO L C, CHEN X, ZHENG Y F, *et al.* Chinese *Propolis* suppressed pancreatic cancer panc-1 cells proliferation and migration *via* hippo-YAP pathway[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2803[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8126155/>. DOI: 10.3390/molecules26092803.
- [53] WANG M J, JI J, ZHANG X, *et al.* GPX4-mediated bone ferroptosis under mechanical stress decreased bone formation *via* the YAP-TEAD signalling pathway[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(7): e18231[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10945084/>. DOI: 10.1111/jcmm.18231.
- [54] ZHOU D W, CONRAD C, XIA F, *et al.* Mst1 and Mst2 maintain hepatocyte quiescence and suppress hepatocellular carcinoma development through inactivation of the Yap1 oncogene[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(5): 425-438. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.026.
- [55] QI S X, ZHU Y W, LIU X C, *et al.* WWC proteins mediate LATS1/2 activation by Hippo kinases and imply a tumor suppression strategy[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(10): 1850-1864. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.027.
- [56] LUO C, BALSALSA E, PERRY E A, *et al.* H3K27me3-mediated PGC1 α gene silencing promotes melanoma invasion through WNT5A and YAP[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(2): 853-862. DOI: 10.1172/JCI130038.
- [57] EGUCHI A, IWASA M, SUGIMOTO R, *et al.* Complement complex 1 subunit q-mediated hepatic stellate cell activation with connective tissue growth factor elevation is a prognostic factor for survival in rat and human chronic liver diseases[J]. *Hepatology*, 2022, 6(12): 3515-3527. DOI: 10.1002/hep4.2097.
- [58] LUO K X. Signaling cross talk between TGF- β /smad and other signaling pathways[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(1): a022137[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5204325/>. DOI: 10.1101/cshperspect.a022137.
- [59] COSTA C R R, CHALGOUMI R, BAKER A, *et al.* Gingival proteomics reveals the role of TGF beta and YAP/TAZ signaling in Raine syndrome fibrosis[J/OL]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 9497[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11045870/>.

- DOI: 10.1038/s41598-024-59713-0.
- [60] MA B, CHENG H C, GAO R Z, *et al.* Zyxin-Siah2-Lats2 axis mediates cooperation between Hippo and TGF- β signalling pathways[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11123[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821889/>. DOI: 10.1038/ncomms11123.
- [61] PEFANI D E, PANKOVA D, ABRAHAM A G, *et al.* TGF- β targets the hippo pathway scaffold RASSF1A to facilitate YAP/SMAD2 nuclear translocation[J]. *Mol Cell*, 2016, 63(1): 156-166. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.05.012.
- [62] LEHMANN W, MOSSMANN D, KLEEMANN J, *et al.* ZEB1 turns into a transcriptional activator by interacting with YAP1 in aggressive cancer types[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10498[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4756710/>. DOI: 10.1038/ncomms10498.
- [63] LIU R, CHOI H S, KO Y C, *et al.* 5-Desmethylsinensetin isolated from *Artemisia princeps* suppresses the stemness of breast cancer cells via Stat3/IL-6 and Stat3/YAP1 signaling[J/OL]. *Life Sci*, 2021, 280: 119729[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146553/>. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119729.
- [64] ZHAO Y, WANG G, WEI Z, *et al.* Wnt, Notch signaling and exercise: what are their functions? [J]. *Hum Cell*. 2024, 10.1007/s13577-024-01036-3. Advance online publication. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38386243/>. DOI:10.1007/s13577-024-01036-3.
- [65] KATO M. Networking of WNT, FGF, Notch, BMP, and Hedgehog signaling pathways during carcinogenesis[J]. *Stem Cell Rev*, 2007, 3(1): 30-38. DOI: 10.1007/s12015-007-0006-6.
- [66] KATO M. WNT signaling in stem cell biology and regenerative medicine[J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(7): 565-570. DOI: 10.2174/138945008784911750.
- [67] AKTAŞ S, ZADEOĞLULARI Z, ERÇETİN P, *et al.* The effect of differentiating and apoptotic agents on Notch signalling pathway in hepatoblastoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(101): 891-898.
- [68] PINTO M T, FERREIRA MELO F U, MALTA T M, *et al.* Endothelial cells from different anatomical origin have distinct responses during SNAIL/TGF- β 2-mediated endothelial-mesenchymal transition[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(12): 4065-4081.
- [69] 刘尚昕, 闫佳惠. 肿瘤生物治疗, 点燃癌症患者生命希望——专访北京医院生物治疗中心主任马洁[J]. *保健医苑*, 2023, (5): 5-8.
- [70] 周福平. 肿瘤生物治疗知多少[J]. *家庭医学*, 2024, (3): 58-59.
- [71] 朱哈, 刘娟, 曹雪涛. RNA结合蛋白与肿瘤生物治疗: 新机遇与新策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(1): 1-9. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.01.001.
- [72] HUANG K, XU H M, HAN L, *et al.* Identification of therapeutic targets and prognostic biomarkers among frizzled family genes in glioma[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1054614[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9868451/>. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1054614.
- [73] GE Q Q, TENG M K, LI X, *et al.* An epitope-directed selection strategy facilitating the identification of Frizzled receptor selective antibodies [J]. *Structure*, 2023, 31(1): 33-43. DOI: 10.1016/j.str.2022.11.009.

[收稿日期] 2024-05-18

[修回日期] 2024-06-27

[本文编辑] 向正华