

Wnt/ β -catenin信号转导途径: 大肠癌治疗的新靶点

向德兵, 王东, 谢家印

向德兵, 王东, 谢家印, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心 重庆市 400042

向德兵, 2000年第三军医大学病理学硕士, 2004年第三军医大学肿瘤学博士生, 讲师, 主要从事大肠癌分子病理和分子靶向治疗研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30100228

重庆市科委应用基础基金资助项目, No. 20016824

通讯作者: 王东, 400042, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心。

dongwang64@hotmail.com

电话: 023-68757346 传真: 023-68757706

收稿日期: 2006-06-04 接受日期: 2006-06-24

摘要

大肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病呈上升趋势, 严重威胁人民生命健康, 目前主要采取以手术和放化疗为主的综合治疗, 传统的化疗药物对患者的预后也只能起到有限的作用, 因此新的分子靶向治疗迫在眉睫。Wnt/ β -catenin信号途径在胚胎发育过程以及多种肿瘤的发生、发展中起重要作用。由于其在人类不同肿瘤中的广泛激活, 调节细胞的生长、迁移和分化, 已被公认为肿瘤发生过程中关键的信号通路之一, 尤其在大肠癌的发生、发展上, 目前研究表明, 约90%的大肠癌发生与该通路过度激活有关。近年研究发现, 一些非甾体抗炎药、植物类化合物、酪氨酸激酶抑制剂和血管生成抑制剂等能抑制Wnt/ β -catenin信号途径过度激活, 以及针对该途径重要信号分子的小分子抑制剂和基因治疗等分子靶向治疗均显示了很好的抗癌前景。

关键词: 大肠癌; β -catenin; Wnt; 信号转导; 肿瘤治疗

向德兵, 王东, 谢家印. Wnt/ β -catenin信号转导途径: 大肠癌治疗的新靶点. 世界华人消化杂志 2006;14(25):2473-2479

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2473.asp>

0 引言

Wnt信号转导途径是目前已知的胚胎发育所必须的信号转导途径, 同时在肿瘤的发生、发展中该途径也占据着重要的地位^[1]。现已经证实, 该通路的过度激活与多种人类肿瘤的发生有密切的联系, 尤其在大肠癌的发生、发展上, 目前研究表明, 约90%的大肠癌发生与该通路过

度激活有关^[2]。经典Wnt信号转导途径致癌的关键是该途径任何一个信号分子异常致 β -catenin在胞质中累积, 继而进入核内激活Tcf-4转录因子, 启动靶基因转录, 因此经典Wnt信号转导途径又称为Wnt/ β -catenin信号转导途径。我们对Wnt/ β -catenin信号转导途径与大肠癌发生、发展的关系, 以及针对该信号途径的治疗策略做一概述。

1 经典Wnt/ β -catenin信号途径

经典Wnt/ β -catenin信号包括胞膜、胞质、胞核信号3部分, 可概括为: Wnt蛋白与胞膜上的卷曲蛋白(frizzled, Frz)受体及低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor related protein) LRP-5, LRP-6辅助受体结合; 同时Wnt和Frz受体的结合被WIF-1, Cerberus和FrzB竞争性抑制, 而Dickkopf家族(DKK-1, DKK-2)通过间接减少可利用的辅助受体LRP的数量来间接抑制Wnt与膜受体的结合^[3-4]。胞膜上的Wnt信号活化后使胞质内散乱蛋白(dishevelled, Dsh)激活, Dsh被磷酸化, 抑制 β -catenin降解复合体降解 β -catenin; β -catenin降解复合体包括大肠腺瘤息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC), 轴蛋白(axin), 糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 和酪蛋白激酶1 α/ϵ (casein kinase, CK1 α)等, β -catenin降解复合体异常(如APC或axin突变等)和 β -catenin基因本身突变均可致 β -catenin降解障碍, 在胞质内积累继而进入细胞核, 激活转录因子Tcf-4/LEF, 启动靶基因转录(如c-myc, cyclinD1, MMP-7, FGF-18, EGFR等)^[5-11]。

2 Wnt/ β -catenin信号途径在大肠癌发生、发展中的作用

2.1 Wnt基因及其受体异常 Wnt基因家族至少包含19个富含半胱氨酸的糖化蛋白。Wnt蛋白在胞膜上和Frz的7次跨膜受体相结合, 同时结合LRP-5和LRP-6, 这是Wnt信号通路活化的重要起始信号。Wnt途径抑制剂WIF-1, Cerberus, FrzB

■背景资料

Wnt/ β -catenin信号转导途径与多种人类肿瘤的发生有密切的联系, 尤其在大肠癌的发生、发展上, 目前研究表明约90%的大肠癌发生与该信号途径过度激活有关。针对该信号途径的肿瘤治疗策略是目前研究的热点。

■ 研发前沿

针对 Wnt/ β -catenin 信号途径的分子靶向治疗是将来研究的重点和热点, 其中靶分子是该信号途径的关键分子 β -catenin 或核转录因子 Tcf-4. 如何在体内有效抑制该信号途径是今后研发的关键和难点.

等竞争性抑制 Wnt 与 Frz 结合, 而 Dickkopf 家族 (DKK-1, DKK-2) 通过间接减少可利用的辅助受体 LRP 的数量来间接抑制 Wnt 与膜受体的结合. Wnt 基因家族成员的 Wnt-1, Wnt-3 和 Wnt-10b 都是由 MMTV 诱发小鼠乳腺癌的过程中活化的癌基因. 小鼠 Wnt-1, Wnt-2, Wnt-3a, Wnt-5a, Wnt-7 基因在体外均具有转化细胞的能力. 目前研究表明, Wnt 基因及其受体异常与人类肿瘤的发生可能相关. 例如, Wnt-2 和 Wnt-5a 可能与大肠癌发生、发展有关^[12]. DKK-1 失活在大肠癌进展中也可能起重要作用^[13].

2.2 β -catenin 基因异常 β -catenin 基因 (CTNNB1) 定位于人染色体 3P21.3-P22, 该区域是人类基因组经常发生恶性改变的区域, 基因全长 23.2 kb, 共有 16 个外显子, 其 mRNA 长度为 3362 个核苷酸残基^[14]. β -catenin 基因 (CTNNB1) 外显子 3 的第 33, 37, 41, 45 位密码子编码区域构成的 β -catenin 蛋白的 NH2 末端, 他是与复合体结合后发生磷酸化的位点, 其缺失或突变会导致 β -catenin 不与复合体结合而免于降解, 导致 β -catenin 在胞质的积聚, 游离的 β -catenin 进入核内与 Tcf-4 结合, 促进相应的靶基因转录, 则可促使肿瘤的发生. 在大肠腺瘤和大肠癌中有相当比例的肿瘤有 β -catenin 基因突变, 且以外显子 3 最为常见. 在 APC 基因完整的大肠癌中 β -catenin 基因外显子 3 的突变率高达 50%^[15]. 在实验性毒物诱导的动物大肠癌中也可频繁检测到 β -catenin 基因突变^[16].

2.3 β -catenin 降解复合体异常 β -catenin 降解复合体的功能在于使 β -catenin 磷酸化, 而后被泛素-蛋白酶体系统降解. APC 基因最初是从家族性多发性息肉腺瘤综合征 (familial adenomatous polyposis, FAP) 患者中发现并克隆的, 现在公认为是一个典型的抑癌基因. APC 基因与结肠癌发生的关系极为密切, 其突变后可导致结肠上皮细胞过度增生, 形成息肉, 最终导致肿瘤的形成. 大约 80% 散发性结肠癌中可检测到 APC 基因缺失突变或失活, 而 APC 基因的缺失或失活被公认为是结肠癌发生的早期事件^[17]. axin 基因也和 APC 基因一样起抑癌基因作用. 研究发现, 一些没有 APC 和 β -catenin 基因突变的大肠癌中出现了 axin 的突变, 导致 β -catenin 的核累积, 并与错配修复缺陷密切相关^[18]. β -catenin 降解复合体任何一个信号分子突变、缺失或功能异常等均可致 β -catenin 降解受阻从而在胞质内累积, 随即游离的 β -catenin 进入核内, 激活靶基因的表达.

2.4 Tcf-4 及其靶基因异常 Tcf 家族包含 4 个不同

的蛋白 Tcf-1, Tcf-2, Tcf-3, Tcf-4/Lef. 在大肠正常上皮及肿瘤细胞中表达的主要是 Tcf-4. 人 Tcf-4 (hTcf-4) 是人结肠上皮主要的家族成分^[19], 其基因编码定位于染色体 10q25.3, 包括 17 个外显子和许多选择性结合位点^[20]. Duval *et al*^[21] 在 24 株大肠癌细胞中发现有 12 株细胞 Tcf-4 发生突变, 其中有半数发生在基因的 3' 末端, 这些突变基因产物可能减少 C-末端结合蛋白的结合, 从而增强基因的转录活性, 说明 Tcf-4 基因在结肠癌的发生中起重要作用. 且各种原因过渡激活 Wnt 信号途径后均可致 β -catenin 在胞质内累积, 游离的 β -catenin 进入核内与 Tcf-4 结合形成复合物, 启动下游靶基因的异常转录从而促进肿瘤发生及细胞周期进程. 这些靶基因多与细胞凋亡、细胞生长、血管生成及肿瘤侵袭转移有关, 如 c-myc, cyclinD1, MMP-7 等. 我们通过对 β -catenin 与 c-myc, cyclinD1 蛋白在大肠癌的表达情况进行相关分析, 结果显示, β -catenin 与 c-myc, cyclinD1 表达均呈明显正相关, 提示 β -catenin 异位表达可能是原癌基因 c-myc 和 cyclinD1 激活的原因之一, 并在大肠癌发生、发展中起重要作用^[22].

3 Wnt/ β -catenin 信号途径: 大肠癌治疗的新靶点

Wnt/ β -catenin 信号途径目前是公认的与大肠癌等多种肿瘤发生、发展密切相关的信号途径, 因此近年国内外学者从多方面研究了针对该信号途径的干预策略, 包括多种非细胞毒性药物 (如非甾体类抗炎药物, 植物类化合物等) 对该途径的调控作用, 以及针对该途径重要信号分子的小分子抑制剂、分子靶向治疗和基因治疗等^[23-25].

3.1 非甾体类抗炎药物 NSAIDs 在过去 10 a 里, 大量的流行病学和临床研究资料表明, 现有的许多非细胞毒性药物显示良好的抗癌前景, 研究最多的是非甾体类抗炎药物, 其中包括选择性 COX-2 抑制剂. 许多肿瘤均高表达 COX-2. 大量研究表明, NSAIDs 抗癌作用机制主要与其抑制肿瘤细胞 COX-2 表达有关, 但同时也有较多研究表明, NSAIDs 对不表达 COX-2 的肿瘤细胞也有较强的抑制作用, 因此认为 NSAIDs 可能通过 COX-2 依赖和非依赖机制同时发挥抗癌作用. 目前研究表明, Wnt/ β -catenin 信号途径是多种 NSAIDs 作用的分子靶点 (表 1)^[23-25]. Dihlmann *et al*^[26] 研究表明, 消炎痛 (indomethacin) 和阿司匹林 (aspirin) 均可抑制大肠癌细胞 β -catenin/Tcf 转

表 1 NSAIDs对Wnt/ β -catenin信号途径调控作用

NSAIDs	对Wnt/ β -catenin信号途径调控作用	细胞/组织及参考文献
Indomethacin	抑制核 β -catenin表达	大鼠大肠肿瘤 ^[29]
	抑制核 β -catenin和cyclinD1表达	SW480细胞 ^[30]
	抑制总 β -catenin表达	HT-29, HCA-7, SW480, HCT116细胞 ^[31]
	抑制 β -catenin和cyclinD1表达, 抑制 β -catenin/Tcf与DNA结合活性	SW480, HCT116细胞 ^[32]
	抑制cyclinD1表达	SW480, HCT116, LoVo细胞 ^[26]
Sulindac	抑制核 β -catenin表达	大鼠大肠肿瘤 ^[29]
	抑制核 β -catenin表达	FAP患者腺瘤 ^[28]
	增加膜 β -catenin表达	APC Δ ⁷¹⁶ 小鼠 ^[33]
	抑制 β -catenin表达	Min ⁺ 小鼠 ^[34]
Sulindac sulfide	抑制核 β -catenin和cyclinD1表达	SW480细胞
	抑制磷酸化 β -catenin, cyclinD1和Met表达, 抑制 β -catenin/Tcf转录活性	DLD1和SW480细胞 ^[28]
Aspirin	抑制cyclinD1表达	SW480, HCT116, LoVo细胞 ^[26]
	抑制 β -catenin/Tcf转录活性, 促进 β -catenin磷酸化和非磷酸化降解	SW480细胞 ^[27]
	促进 β -catenin降解	HCT116细胞 ^[35]
Rofecoxib	上调小肠息肉 β -catenin膜表达	APC Δ ⁷¹⁶ 小鼠 ^[33]
Diclofenac	抑制核 β -catenin和cyclinD1表达	SW480细胞 ^[30]
Celecoxib	减少肠隐窝细胞 β -catenin及核 β -catenin表达	致癌剂AOM处理的大鼠 ^[36] , Caco-2细胞 ^[37]
	促进 β -catenin降解(蛋白酶体和Caspase依赖方式)	
Meloxicam	抑制核 β -catenin表达	大鼠大肠肿瘤 ^[29]
Etodolac	上调E-cadherin蛋白和mRNA表达	Caco-2细胞 ^[38]
Nabumetone	抑制 β -catenin表达	Min ⁺ 小鼠 ^[39]
	上调E-cadherin和GSK-3 β 表达	
	抑制核 β -catenin和cyclinD1表达	致癌剂AOM处理的大鼠 ^[39]
	上调E-cadherin和GSK-3 β 表达	

■ 相关报道

Kundu *et al* 重点、全面综述了非甾体类抗炎药物(NSAIDs)对Wnt/ β -catenin信号途径调控作用。李琳娜 *et al* 重点介绍了Wnt/ β -catenin信号途径在大肠癌发生、发展中的作用。

录活性和靶基因cyclinD1表达, 对 β -catenin/Tcf复合物形成无影响。Dihlmann *et al*^[27]研究也表明, 阿司匹林可增加大肠癌细胞 β -catenin蛋白磷酸化, 从而促进 β -catenin降解。在人体试验研究也发现, 舒林酸(sulindac)的抗癌活性与其抑制FAP患者腺瘤组织 β -catenin核表达有关^[28]。多种NSAIDs (indomethacin, meloxicam, sulindac等)在预防致癌剂诱发的动物大肠肿瘤发生上也起了重要作用, 其机制多与其抑制 β -catenin核表达密切相关^[29]。

3.2 植物类化合物 流行病学调查显示, 大肠癌的发病与饮食结构有关, 西方发达国家人群中其发病率明显高于那些以素食为主、进食较少肉类和动物脂肪的人群, 如东南亚地区的居民。许多植物多酚化合物, 抗氧化剂, ω -3脂肪酸等对大肠癌有明显的预防和治疗作用, 并能提高放化疗敏感性, 减轻放化疗对正常组织的毒性反应^[40-41]。已有研究证实, 姜黄素(curcumin)可抑制

大肠癌HCT116细胞的 β -catenin/Tcf转录活性和 β -catenin/Tcf与DNA结合活性, 促进caspase介导的 β -catenin降解, 并下调靶基因c-myc表达^[42]。绿茶和白茶均可抑制转基因小鼠C57BL/6J-APC (Min⁺)小肠肿瘤发生率, 其机制与下调 β -catenin, cyclinD1和c-Jun蛋白表达密切相关^[43]。绿花椰菜(broccoli)的成分之一菜菔硫烷(sulforaphane)可抑制大肠癌SW480细胞的 β -catenin和cyclinD1表达, 下调cyclinD1启动子活性, 并诱导细胞生长受阻和凋亡^[44]。植物类化合物 β -拉帕醌呈剂量依赖方式诱导大肠癌HCT116细胞生长受阻和凋亡, 与其激活caspase-3, 促进 β -catenin降解密切相关^[45]。咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)是一种酚类抗氧化剂, 广泛存在于多种含树脂的植物和蜂胶中, 也能人工合成, 是蜂胶抗肿瘤作用的主要活性成分, 对肿瘤细胞具有选择性的抑制作用, 而对正常细胞几乎没有毒性作用。我们研究发现, CAPE呈剂量和

■创新盘点

本文较全面阐述了以Wnt/ β -catenin信号转导途径为靶点的大肠癌治疗进展,重点介绍了小分子抑制剂、病毒和基因治疗等分子靶向治疗策略。

时间依赖方式抑制大肠癌细胞增殖,诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞^[46],并抑制大肠癌细胞的 β -catenin/Tcf转录活性和靶基因cyclinD1, c-myc表达^[47],且体内CAPE明显抑制大肠癌细胞裸鼠皮下移植瘤的生长和促进细胞凋亡^[48]。

3.3 分子靶向治疗 随着对肿瘤细胞信号传导途径研究的不断深入,人们对肿瘤细胞内部的癌基因和抑癌基因等的相互作用,以及他们对肿瘤微环境的影响已经越来越清楚,因此针对肿瘤的特异性分子靶点设计抗肿瘤治疗新方案成为可能。目前已经有mAb治疗、小分子抑制剂、新生血管抑制剂、基因与病毒治疗、细胞载体的靶向治疗等多个肿瘤靶向治疗药物问世。分子靶向药物通过阻断肿瘤细胞或相关细胞的信号转导,来控制细胞基因表达,从而抑制或杀死肿瘤细胞,靶向药物最大的优点是以肿瘤细胞或与之相关的细胞为靶点,选择性地抑制或杀死肿瘤细胞,而不损伤人体的正常细胞,因而是一类极具发展前景的肿瘤治疗药物。目前还没有针对Wnt/ β -catenin信号途径的特异性靶向治疗药物,但一些其他靶向治疗药物及实验室研究均显示该信号途径可做为分子靶向治疗的潜在靶点。

3.3.1 小分子抑制剂 小分子抑制剂是分子靶向治疗研究的热点。研究表明, β -catenin不仅受丝氨酸/苏氨酸磷酸化调节,而且也受生长因子介导的酪氨酸磷酸化调节^[49-50]。酪氨酸激酶抑制剂格列卫(Glivec/Gleevec)是一种小分子蛋白,已用于慢性髓性白血病和胃肠道间质瘤的临床治疗。研究发现,格列卫能显著抑制大肠癌细胞增殖,并能下调Wnt/ β -catenin信号途径转录活性,使 β -catenin从细胞核到细胞膜转位^[51],所以 β -catenin也是格列卫的潜在靶点。因此格列卫有望进一步开发为大肠癌的辅助治疗药物。血管内皮抑素(endostatin)是一种由约184个氨基酸组成的多肽,这种天然蛋白质是胶原XVIII上的相对分子质量为20 kDa的C端片段。其在1997年从血管内皮细胞瘤细胞中被分离出来,是特异的血管生成抑制剂,体内外对多种肿瘤有明显的抑制作用。近年研究发现, endostatin不仅抑制血管生成,体内外对大肠癌、乳腺癌、肺癌等肿瘤细胞也有直接的抑制作用,对大肠癌抑制作用最强^[52]。Hanai *et al*^[53]报道endostatin是Wnt/ β -catenin信号途径的有效抑制剂,抑制内皮细胞和结肠癌DLD-1细胞株的Wnt/ β -catenin信号转

录活性,促进 β -catenin降解。Lepourcelet *et al*^[54]通过高通量方法对7000种化合物文库中筛选,发现8种化合物能特异地抑制 β -catenin与Tcf-4复合物形成,抑制 β -catenin/Tcf-4转录活性,下调靶基因cyclinD1和c-myc表达,从而抑制大肠癌细胞增殖。但其临床应用前景仍需进一步探讨。

3.3.2 病毒和基因治疗 目前国内外肿瘤基因治疗研究领域,针对抑癌基因p53的重组人p53腺病毒是研究最为深入、进展最快的一种基因治疗产品,临床上也显示了较好的疗效。研究表明P53蛋白可上调泛素E3连接酶Siah-1的表达量和活性,促进和加强 β -catenin的降解,阻止该信号途径转录因子Tcf-4的活化;或直接抑制Tcf-4的转录,从而抑制Wnt/ β -catenin信号途径^[55-57]。针对Wnt/ β -catenin信号途径的病毒和基因治疗的靶分子主要是该信号途径的关键分子 β -catenin和核转录因子Tcf-4。以 β -catenin为靶点的基因治疗策略主要是反义寡核苷酸和RNA干扰(RNAi)。研究报道, β -catenin反义寡核苷酸呈剂量依赖方式减少 β -catenin mRNA和蛋白表达、Tcf-4转录活性和cyclinD1表达,体内外显著抑制APC基因突变的大肠癌细胞增殖^[58-59]。van de Wetering *et al*^[60]报道, β -catenin siRNA明显抑制大肠癌LS174T细胞Tcf-4转录活性,并诱导细胞周期阻滞和促进细胞分化。Verma *et al*^[61]用非病毒载体Oligofectamine转染 β -catenin siRNA,体内外对APC基因突变或 β -catenin基因突变的大肠癌细胞均有明显的增殖抑制作用。Brunori *et al*^[62]利用大肠癌Wnt/ β -catenin信号途径异常激活的特点,构建了Tcf-限制复制型溶瘤腺病毒,病毒可在高 β -catenin/Tcf-4转录活性的细胞中选择性复制而融解靶细胞,体外显示较好的抑制肿瘤生长作用。Malerba *et al*^[63]构建了Tcf-限制复制型细小病毒,即将Tcf转录因子的结合位点插入P4启动子,P4启动子控制着小鼠细小病毒NS1, NS2蛋白的表达。发现细小病毒产物在出现Wnt信号的大肠癌细胞株中增加了300倍,但在无Wnt信号的其他细胞株中明显降低,显示较好的抗癌活性和安全性。针对转录因子的基因治疗还有一种新的decoy(圈套/诱骗)策略,即合成与顺式元件相一致的双链寡聚脱氧核苷酸(ODNs),竞争性抑制反式因子(转录因子)与顺式元件的结合,干扰转录因子的DNA结合活性。Seki *et al*^[64]研究证实,含有Tcf-4顺式结合元件的18-mer双链Tcf-4 decoy ODNs显著抑制HEK293

细胞和大肠癌HCT116细胞Tcf-4转录活性, 抑制下游靶基因cyclinD1, c-myc和MMP-7表达; 抑制大肠癌HCT116细胞增殖, 而对正常的HEK293细胞增殖无影响, 因此对大肠癌等肿瘤的基因治疗显示了较好的应用前景。

总之, Wnt/ β -catenin信号转导途径与大肠癌的发生、发展密切相关, 针对该信号途径的分子靶向治疗策略有望为大肠癌的治疗提供新的有效途径, 非甾体类抗炎药物和植物类化合物等多种非细胞毒性药物也将为大肠癌的预防和综合治疗起到极其重要的作用。

4 参考文献

- 1 Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; 434: 843-850
- 2 Thorstensen L, Lind GE, Lovig T, Diep CB, Meling GI, Rognum TO, Lothe RA. Genetic and epigenetic changes of components affecting the WNT pathway in colorectal carcinomas stratified by microsatellite instability. *Neoplasia* 2005; 7: 99-108
- 3 Mao J, Wang J, Liu B, Pan W, Farr GH 3rd, Flynn C, Yuan H, Takada S, Kimelman D, Li L, Wu D. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. *Mol Cell* 2001; 7: 801-809
- 4 Mao B, Wu W, Davidson G, Marhold J, Li M, Mechler BM, Delius H, Hoppe D, Stannek P, Walter C, Glinka A, Niehrs C. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/ β -catenin signalling. *Nature* 2002; 417: 664-667
- 5 Taketo MM. Shutting down Wnt signal-activated cancer. *Nat Genet* 2004; 36: 320-322
- 6 He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science* 1998; 281: 1509-1512
- 7 Tetsu O, McCormick F. β -catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature* 1999; 398: 422-426
- 8 Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, Albanese C, D'Amico M, Pestell R, Ben-Ze'ev A. The cyclin D1 gene is a target of the β -catenin/LEF-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5522-5527
- 9 Shimokawa T, Furukawa Y, Sakai M, Li M, Miwa N, Lin YM, Nakamura Y. Involvement of the FGF18 gene in colorectal carcinogenesis, as a novel downstream target of the β -catenin/T-cell factor complex. *Cancer Res* 2003; 63: 6116-6120
- 10 Tan X, Apte U, Micsenyi A, Kotsagrelis E, Luo JH, Ranganathan S, Monga DK, Bell A, Michalopoulos GK, Monga SP. Epidermal growth factor receptor: a novel target of the Wnt/ β -catenin pathway in liver. *Gastroenterology* 2005; 129: 285-302
- 11 Li YJ, Wei ZM, Meng YX, Ji XR. β -catenin up-regulates the expression of cyclinD1, c-myc and MMP-7 in human pancreatic cancer: relationships with carcinogenesis and metastasis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2117-2123
- 12 Smith K, Bui TD, Poulsom R, Kaklamanis L, Williams G, Harris AL. Up-regulation of macrophage wnt gene expression in adenoma-carcinoma progression of human colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 496-502
- 13 Aguilera O, Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Herranz M, Espada J, Garcia JM, Munoz A, Esteller M, Gonzalez-Sancho JM. Epigenetic inactivation of the Wnt antagonist DICKKOPF-1 (DKK-1) gene in human colorectal cancer. *Oncogene* 2006; 25: 4116-4121
- 14 Trent JM, Wiltshire R, Su LK, Nicolaidis NC, Vogelstein B, Kinzler KW. The gene for the APC-binding protein β -catenin (CTNNB1) maps to chromosome 3p22, a region frequently altered in human malignancies. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 71: 343-344
- 15 Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/ β -catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1130-1134
- 16 Kohno H, Suzuki R, Sugie S, Tanaka T. β -Catenin mutations in a mouse model of inflammation-related colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine and dextran sodium sulfate. *Cancer Sci* 2005; 96: 69-76
- 17 Bright-Thomas RM, Hargest R. APC, β -Catenin and hTCF-4; an unholy trinity in the genesis of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 107-117
- 18 Liu W, Dong X, Mai M, Seelan RS, Taniguchi K, Krishnadath KK, Halling KC, Cunningham JM, Boardman LA, Qian C, Christensen E, Schmidt SS, Roche PC, Smith DI, Thibodeau SN. Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating β -catenin/TCF signalling. *Nat Genet* 2000; 26: 146-147
- 19 Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, Vogelstein B, Clevers H. Constitutive transcriptional activation by a β -catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. *Science* 1997; 275: 1784-1787
- 20 Duval A, Busson-Leconiat M, Berger R, Hamelin R. Assignment of the TCF-4 gene (TCF7L2) to human chromosome band 10q25.3. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 88: 264-265
- 21 Duval A, Rolland S, Tubacher E, Bui H, Thomas G, Hamelin R. The human T-cell transcription factor-4 gene: structure, extensive characterization of alternative splicings, and mutational analysis in colorectal cancer cell lines. *Cancer Res* 2000; 60: 3872-3879
- 22 向德兵, 吴晓华, 李增鹏, 刘友生. β -catenin, cyclin D1 和 c-myc 在大肠癌组织中的表达. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 305-308
- 23 Luu HH, Zhang R, Haydon RC, Rayburn E, Kang Q, Si W, Park JK, Wang H, Peng Y, Jiang W, He TC. Wnt/ β -catenin signaling pathway as a novel cancer drug target. *Curr Cancer Drug Targets* 2004; 4: 653-671
- 24 Dihlmann S, von Knebel Doeberitz M. Wnt/ β -catenin-pathway as a molecular target for future anti-cancer therapeutics. *Int J Cancer* 2005; 113: 515-524
- 25 Kundu JK, Choi KY, Surh YJ. β -Catenin-mediated signaling: a novel molecular target for chemoprevention with anti-inflammatory substances. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1765: 14-24
- 26 Dihlmann S, Siermann A, von Knebel Doeberitz M. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs aspirin and indomethacin attenuate β -catenin/TCF-4

■应用要点

分子靶向治疗是肿瘤治疗领域研究的重点方向之一, 是一类极具发展前景的肿瘤治疗策略. Wnt/ β -catenin信号转导途径与大肠癌等多种肿瘤的发生密切相关, 因此可做为分子靶向治疗的潜在靶点。

■名词解释

β -catenin 降解复合体: 是由大肠腺瘤息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC), 轴蛋白(axin), 糖原合成酶激酶(glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)和酪蛋白激酶1 α/ϵ (casein kinase, CK1 α)等组成, 其功能在于使 β -catenin磷酸化, 而后被泛素-蛋白酶体系统降解。

- signaling. *Oncogene* 2001; 20: 645-653
- 27 Dihlmann S, Klein S, Doeberitz Mv MK. Reduction of beta-catenin/T-cell transcription factor signaling by aspirin and indomethacin is caused by an increased stabilization of phosphorylated beta-catenin. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 509-516
- 28 Boon EM, Keller JJ, Wormhoudt TA, Giardiello FM, Offerhaus GJ, van der Neut R, Pals ST. Sulindac targets nuclear beta-catenin accumulation and Wnt signalling in adenomas of patients with familial adenomatous polyposis and in human colorectal cancer cell lines. *Br J Cancer* 2004; 90: 224-229
- 29 Brown WA, Skinner SA, Vogliagis D, O'Brien PE. Inhibition of beta-catenin translocation in rodent colorectal tumors: a novel explanation for the protective effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs in colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2314-2321
- 30 Gardner SH, Hawcroft G, Hull MA. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on beta-catenin protein levels and catenin-related transcription in human colorectal cancer cells. *Br J Cancer* 2004; 91: 153-163
- 31 Smith ML, Hawcroft G, Hull MA. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on human colorectal cancer cells: evidence of different mechanisms of action. *Eur J Cancer* 2000; 36: 664-674
- 32 Hawcroft G, D'Amico M, Albanese C, Markham AF, Pestell RG, Hull MA. Indomethacin induces differential expression of beta-catenin, gamma-catenin and T-cell factor target genes in human colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2002; 23: 107-114
- 33 Oshima M, Murai N, Kargman S, Arguello M, Luk P, Kwong E, Taketo MM, Evans JF. Chemoprevention of intestinal polyposis in the Apcdelta716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2001; 61: 1733-1740
- 34 McEntee MF, Chiu CH, Whelan J. Relationship of beta-catenin and Bcl-2 expression to sulindac-induced regression of intestinal tumors in Min mice. *Carcinogenesis* 1999; 20: 635-640
- 35 Lee EJ, Park HG, Kang HS. Sodium salicylate induces apoptosis in HCT116 colorectal cancer cells through activation of p38MAPK. *Int J Oncol* 2003; 23: 503-508
- 36 Yamada Y, Yoshimi N, Hirose Y, Hara A, Shimizu M, Kuno T, Katayama M, Qiao Z, Mori H. Suppression of occurrence and advancement of beta-catenin-accumulated crypts, possible premalignant lesions of colon cancer, by selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 617-623
- 37 Maier TJ, Janssen A, Schmidt R, Geisslinger G, Grosch S. Targeting the beta-catenin/APC pathway: a novel mechanism to explain the cyclooxygenase-2-independent anticarcinogenic effects of celecoxib in human colon carcinoma cells. *FASEB J* 2005; 19: 1353-1355
- 38 Noda M, Tatsumi Y, Tomizawa M, Takama T, Mitsufuji S, Sugihara H, Kashima K, Hattori T. Effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on the expression of E-cadherin-catenin complexes in gastrointestinal cell lines. *J Gastroenterol* 2002; 37: 896-904
- 39 Roy HK, Karoski WJ, Ratashak A, Smyrk TC. Chemoprevention of intestinal tumorigenesis by nabumetone: induction of apoptosis and Bcl-2 downregulation. *Br J Cancer* 2001; 84: 1412-1416
- 40 Garg AK, Buchholz TA, Aggarwal BB. Chemosensitization and radiosensitization of tumors by plant polyphenols. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1630-1647
- 41 Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 768-780
- 42 Jaiswal AS, Marlow BP, Gupta N, Narayan S. Beta-catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin (diferuylmethane)-induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene* 2002; 21: 8414-8427
- 43 Orner GA, Dashwood WM, Blum CA, Diaz GD, Li Q, Dashwood RH. Suppression of tumorigenesis in the Apc(min) mouse: down-regulation of beta-catenin signaling by a combination of tea plus sulindac. *Carcinogenesis* 2003; 24: 263-267
- 44 Joe AK, Liu H, Suzui M, Vural ME, Xiao D, Weinstein IB. Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 893-903
- 45 Choi BT, Cheong J, Choi YH. beta-Lapachone-induced apoptosis is associated with activation of caspase-3 and inactivation of NF-kappaB in human colon cancer HCT-116 cells. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 845-850
- 46 Wang D, Xiang DB, He YJ, Li ZP, Wu XH, Mou JH, Xiao HL, Zhang QH. Effect of caffeic acid phenethyl ester on proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells *in vitro*. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4008-4012
- 47 Xiang D, Wang D, He Y, Xie J, Zhong Z, Li Z, Xie J. Caffeic acid phenethyl ester induces growth arrest and apoptosis of colon cancer cells via the beta-catenin/T-cell factor signaling. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 753-762
- 48 向德兵, 王东, 牵江洪, 仲召阳, 肖华亮, 张沁宏, 李增鹏. 咖啡酸苯乙酯对人大肠癌HCT116细胞裸鼠皮下移植瘤生长的影响. *解放军医学杂志* 2005; 30: 953-955
- 49 Playford MP, Bicknell D, Bodmer WF, Macaulay VM. Insulin-like growth factor 1 regulates the location, stability, and transcriptional activity of beta-catenin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12103-12108
- 50 Danilkovitch-Miagkova A. Oncogenic signaling pathways activated by RON receptor tyrosine kinase. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3: 31-40
- 51 Zhou L, An N, Haydon RC, Zhou Q, Cheng H, Peng Y, Jiang W, Luu HH, Vanichakarn P, Szatkowski JP, Park JY, Breyer B, He TC. Tyrosine kinase inhibitor STI-571/Gleevec down-regulates the beta-catenin signaling activity. *Cancer Lett* 2003; 193: 161-170
- 52 Dkhissi F, Lu H, Soria C, Opolon P, Griscelli F, Liu H, Khattar P, Mishal Z, Perricaudet M, Li H. Endostatin exhibits a direct antitumor effect in addition to its antiangiogenic activity in colon cancer cells. *Hum Gene Ther* 2003; 14: 997-1008
- 53 Hanai J, Gloy J, Karumanchi SA, Kale S, Tang J, Hu G, Chan B, Ramchandran R, Jha V, Sukhatme VP, Sokol S. Endostatin is a potential inhibitor of Wnt signaling. *J Cell Biol* 2002; 158: 529-539
- 54 Lepourcelet M, Chen YN, France DS, Wang H, Crews P, Petersen F, Bruseo C, Wood AW, Shivdasani RA. Small-molecule antagonists of the

- oncogenic Tcf/ β -catenin protein complex. *Cancer Cell* 2004; 5: 91-102
- 55 Liu J, Stevens J, Rote CA, Yost HJ, Hu Y, Neufeld KL, White RL, Matsunami N. Siah-1 mediates a novel β -catenin degradation pathway linking p53 to the adenomatous polyposis coli protein. *Mol Cell* 2001; 7: 927-936
- 56 Matsuzawa SI, Reed JC. Siah-1, SIP, and Ebi collaborate in a novel pathway for β -catenin degradation linked to p53 responses. *Mol Cell* 2001; 7: 915-926
- 57 Rother K, Johne C, Spiesbach K, Haugwitz U, Tschop K, Wasner M, Klein-Hitpass L, Moroy T, Mossner J, Engeland K. Identification of Tcf-4 as a transcriptional target of p53 signalling. *Oncogene* 2004; 23: 3376-3384
- 58 Roh H, Green DW, Boswell CB, Pippin JA, Drebin JA. Suppression of β -catenin inhibits the neoplastic growth of APC-mutant colon cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 6563-6568
- 59 Green DW, Roh H, Pippin JA, Drebin JA. β -catenin antisense treatment decreases β -catenin expression and tumor growth rate in colon carcinoma xenografts. *J Surg Res* 2001; 101: 16-20
- 60 van de Wetering M, Oving I, Muncan V, Pon Fong MT, Brantjes H, van Leenen D, Holstege FC, Brummelkamp TR, Agami R, Clevers H. Specific inhibition of gene expression using a stably integrated, inducible small-interfering-RNA vector. *EMBO Rep* 2003; 4: 609-615
- 61 Verma UN, Surabhi RM, Schmaltieg A, Becerra C, Gaynor RB. Small interfering RNAs directed against β -catenin inhibit the *in vitro* and *in vivo* growth of colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1291-1300
- 62 Brunori M, Malerba M, Kashiwazaki H, Iggo R. Replicating adenoviruses that target tumors with constitutive activation of the wnt signaling pathway. *J Virol* 2001; 75: 2857-2865
- 63 Malerba M, Daeffler L, Rommelaere J, Iggo RD. Replicating parvoviruses that target colon cancer cells. *J Virol* 2003; 77: 6683-6691
- 64 Seki Y, Yamamoto H, Yee Ngan C, Yasui M, Tomita N, Kitani K, Takemasa I, Ikeda M, Sekimoto M, Matsuura N, Albanese C, Kaneda Y, Pestell RG, Monden M. Construction of a novel DNA decoy that inhibits the oncogenic β -catenin/T-cell factor pathway. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 985-994

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录.

本刊主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章.

《世界华人消化杂志》2006年由北京报刊发行局发行, 国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, 邮发代号82-262, 出版日期8, 18, 28日, 月价72.00, 年价864元. 欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅. 联系地址: 100023 北京市2345信箱, 世界胃肠病学杂志社. 联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com.