

Wnt/ β -catenin 信号通路与大肠癌的始发和防治策略

李琳娜, 袁守军

李琳娜, 袁守军, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所药理毒理研究室 北京市 100850
通讯作者: 袁守军, 100850, 北京市, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所药理毒理研究室. yuansj@nic.bmi.ac.cn
电话: 010-66930271 传真: 010-68214653
收稿日期: 2005-11-08 接受日期: 2005-12-02

摘要

大肠癌的发生是一个多因素、多阶段、多基因改变渐进性累积的复杂过程。Wnt/ β -catenin 信号通路中关键成分的异常改变, 导致该通路的高度激活, 在细胞水平上表现为过度增殖, 在组织水平上表现为肠黏膜上皮转变为腺瘤性息肉。这是大肠癌形成的重要起始环节之一。对Wnt/ β -catenin通路中关键成分异常改变的检测是实现大肠癌早期诊断的基础。在治疗干预方面, 一些非甾体抗炎药、COX-2抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和血管生成抑制剂等能抑制Wnt/ β -catenin通路过度激活, 而有望在大肠癌的治疗中发挥作用; 而以该通路中关键成分为靶点设计的生物制剂、小分子化合物, 已显示出良好的体外抗癌作用。

关键词: 大肠癌; β -catenin; APC

李琳娜, 袁守军. Wnt/ β -catenin信号通路与大肠癌的始发和防治策略. 世界华人消化杂志 2006;14(2):201-206

0 引言

大肠癌的发生是一个多因素、多阶段、多基因改变渐进性累积的复杂过程。Wnt/ β -catenin 信号通路中某些关键成员的基因异常改变(突变或缺失), 与大肠癌的始发密切相关, 如: APC(adenomatous polyposis coli)蛋白、 β -catenin 蛋白、Axin蛋白等, 其基因异常改变最终导致Wnt/ β -catenin信号通路的高度激活, 肠黏膜上皮过度增生, 这是进一步恶化的基本前提。我们就Wnt/ β -catenin通路关键成员发生异常改变与大肠癌始发的关系和干预的策略, 作一概述。

1 Wnt/ β -catenin信号通路及其调控

1.1 Wnt/ β -catenin通路的关键分子是 β -catenin 细胞膜、细胞质和细胞核均存在 β -catenin^[1,2]。细

胞膜上的 β -catenin与E-cadherin(钙依赖性上皮细胞黏附分子)、 α -catenin、actin等构成连接复合体, 介导同型细胞相互黏附^[3]。 β -catenin的磷酸化决定其在该复合体中的存留: β -catenin的丝/苏氨酸磷酸化, 促进E-cadherin和 β -catenin的结合; 而表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、肝细胞生长因子(HGF)等生长因子及其受体使 β -catenin的酪氨酸磷酸化, 促使 β -catenin从复合体中解离, 进入细胞质^[4-6]。

胞质中的 β -catenin与Axin、APC、GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β)等形成 " 破坏复合体(destruction complex) ", 经蛋白酶体水解作用而降解。未被降解的 β -catenin进入细胞核, 调节相关靶基因的转录^[1,2]。

1.2 Wnt信号对 β -catenin的调节 从秀丽小杆线虫(C.elegans)到人类, 各种动物均存在wnt基因, 且序列高度保守、基因功能相似, 都参与胚胎早期的发育调控^[7]。Wnt基因编码一种富含胱氨酸的分泌型糖蛋白, 调控Wnt/ β -catenin信号通路和Wnt/ Ca^{2+} 信号通路。

Wnt/ β -catenin通路的核心事件是调节 β -catenin的稳定性。无Wnt信号刺激细胞时, 酪氨酸激酶CK I (casine kinase I)将细胞质中 β -catenin的Ser45磷酸化^[8,9], 磷酸化后的 β -catenin与Axin、GSK-3 β 、APC等形成 " 破坏复合体 ", 复合体中的GSK-3 β 又相继使 β -catenin的Ser41、Thr33、Thr37磷酸化^[10-12], 而使 β -catenin能被泛素连接酶复合体E3的亚单位 β -TrCP (β -transducin repeat-containing proteins) 识别, 经蛋白酶体途径被降解^[13], 因而此时细胞内的 β -catenin水平较低。

当细胞受到Wnt信号刺激时, Wnt蛋白与Frizzled受体相结合, 活化后的Frizzled受体, 募集一种特定的G蛋白(dishevelled, Dvl)至细胞膜内侧, 在辅助受体LRP5/6(low density lipoprotein receptor related protein 5/6)的协助下, 结合 " 破坏复合体 " 中的Axin, 使复合体解聚, 阻止了GSK-3 β 对 β -catenin的磷酸化, 避免 β -catenin经泛素-蛋白酶体途径降解^[14-16], 从而使 β -catenin稳定

■背景资料

大肠癌的发生是一个多基因改变渐进性累积的复杂过程。Wnt/ β -catenin通路关键成分发生异常改变与大肠癌始发的关系密切, 以这些关键成分为靶标的药物将成为防治肠癌的重要手段。

■ 研发前沿

一些非甾体抗炎药、COX-2抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和血管生成抑制剂等因能抑制Wnt/ β -catenin通路过度激活,而有望进一步开发为大肠癌的辅助治疗药物;而以该通路中关键成分为靶点设计的生物制剂、小分子化合物,已显示出良好的体外抗癌作用。

存在于胞质中,并很快进入细胞核,与转录因子TCF/LEF(T cell factor/lymphocyte enhancer factor)结合成复合体,促进TCF/LEF与特定靶基因的启动子结合,激活靶基因的转录^[17,18]。

已知Wnt/ β -catenin通路能调节30多种基因的转录活性,目前研究较为关注调节肿瘤细胞增殖和侵袭转移的基因,包括c-myc、cyclinD1、survivin、gastrin、c-met、COX-2、FGF18、MMP-7、uPAR、CD44、VEGF、ASEF等^[19]。

2 大肠癌细胞Wnt/ β -catenin信号通路的主要基因缺陷

Wnt/ β -catenin信号通路的成员较多,在大肠癌细胞,该通路主要的基因缺陷为APC、 β -catenin和Axin的突变或缺失。最终的结果是Wnt/ β -catenin通路在无Wnt信号刺激时,保持持续激活状态。临床研究发现,70-80%的大肠癌存在APC缺失或突变^[20],而 β -catenin突变和Axin的突变发生率较低,仅发生于少数携带野生型APC的大肠癌中^[21]。Sparks *et al*^[21]观察了30个大肠癌标本,未见APC缺失或突变与 β -catenin突变同时发生。Samowitz *et al*^[22]发现 β -catenin的突变在小腺瘤中更常见,而在浸润性腺癌中并不常见。 β -catenin突变肿瘤的侵袭能力似乎不及APC缺失或突变的肿瘤。与 β -catenin的激活性突变相比,APC的缺失或突变能为细胞提供更强大的生长优势,这提示除了促进 β -catenin降解外,APC还具有其它重要作用。

2.1 APC APC突变常发生于第15个外显子5'-末端1 280-1 500密码子之间突变簇集区(mutation cluster region, MCR)^[18],即Axin结合位点,产生的截短型APC蛋白丧失与Axin结合的能力,不能形成"破坏复合体"降解 β -catenin,使 β -catenin聚集于细胞质和细胞核中^[23]。Smits *et al*^[24]培育出一种表达截短型APC蛋白的基因突变小鼠,但这种APC保留了一个Axin结合位点,可以形成"破坏复合体"降解 β -catenin,这种小鼠存活了下来,而且未产生大肠肿瘤。

APC蛋白除了可以调节胞浆中 β -catenin的稳定性,还有维持染色体稳定性的功能。Tighe *et al*^[25]观察到APC突变的小鼠胚胎干细胞显示出近四倍体的核型,APC突变的人类细胞中也出现了异常纺锤体结构和弱化的动粒-微管连接。这提示APC还具有促进纺锤体正确形成并维持细胞整倍体状态的功能。APC的突变促进了CIN(chromosome instability)的形成,这可能使突

变细胞获得更强大的生长优势。

2.2 β -catenin β -catenin最常见的突变位点是GSK-3 β 作用的磷酸化位点,即 β -catenin N末端丝/苏氨酸残基^[20]。其结果是突变的 β -catenin不能被GSK-3 β 磷酸化,逃避了 β -TrCP介导的泛素-蛋白酶体降解,稳定的存在于胞质中,且保持持续激活状态。

2.3 Axin Axin作为支架蛋白,其主要作用是构建"破坏复合体"^[17],协助GSK-3 β 磷酸化APC和 β -catenin。目前认为Axin是一种肿瘤抑制因子,发生基因缺陷,则会增强 β -catenin活性,促进肿瘤的形成^[26]。

3 Wnt/ β -catenin通路基因缺陷引发大肠癌

大肠癌形成过程中最早发现的病理变化是异常肠隐窝病灶(aberrant crypt focus, ACF)的形成^[27]。ACF中的细胞多存在APC突变或缺失,导致Wnt/ β -catenin信号通路的过度激活,从而启动大肠癌的发生^[27]。

肠隐窝上皮细胞的更新是细胞增殖、分化、向肠腔迁移这一系列事件协调发展的结果。肠隐窝底部的多能干细胞在迁移到隐窝下部时转变为原始祖细胞;当迁移到隐窝中部时分化为不同类型的细胞;到达隐窝顶部肠上皮表面时,细胞开始凋亡并落入肠腔。这个增殖和分化周期相当活跃和迅速,整个过程需要3-5d,肠道每天脱落的细胞达1 011个^[28]。

肠隐窝细胞恶性转化的第一步是APC突变或缺失造成的。在正常的肠隐窝结构中,从肠隐窝底部至顶部这个生长分化的方向来看,APC的表达呈逐渐增高趋势^[29,30], β -catenin的核内聚集逐渐减少, β -catenin调节的靶基因如c-myc、survivin、CD44等的表达也随之沿该方向逐渐减少^[31,32]。APC的突变不仅能引起细胞水平的变化,也会导致组织水平的异常变化。以其靶基因survivin的调节为例:正常情况下,由于隐窝底部 β -catenin核内聚集状况最为显著,Survivin在该区域的表达量最高,而这恰恰是增殖干细胞所处的区域,表明Survivin是防止这些细胞凋亡所必需的;在肠隐窝中部,APC表达逐渐增加, β -catenin核内聚集趋势明显下降,Survivin表达逐渐减少,这与该区域细胞停止增殖、开始分化成熟相关;在肠隐窝顶部,APC表达水平最高, β -catenin无明显核内聚集表型,Survivin表达水平最低,甚至不表达,这与该区域细胞已经进行终末分化并开凋亡相关,在整个过程中,APC通过抑制 β -catenin的核内聚集,抑制Survivin的表

■创新盘点

本文从大肠癌始发和防治策略的角度, 阐述Wnt/ β -catenin通路的重要价值。

表1 有抗癌潜能的Wnt/ β -catenin信号通路抑制剂

药物	类型	作用机制	治疗干预阶段
Indomethacin	NASID	抑制 β -catenin表达 ^[39,40] 减少Wnt通路靶基因的表达 ^[39]	不同肿瘤实体: II / III 期临床 ^[57]
Sulindac, Sulindac sulfide	NASID, Sulindac代谢产物	诱导 β -catenin经蛋白酶体途径降解 ^[41,44]	不同肿瘤实体: II 期临床 ^[57] FAP; 乳腺癌: III 期临床 ^[53] ;
Sulindac sulfone	Sulindac代谢产物	被PKG磷酸化、诱导 β -catenin经蛋白酶体途径降解、诱导caspase活化 ^[41-43]	小细胞肺癌: III 期临床 ^[57] 大肠癌: II 期临床 ^[55, 56]
Aspirin	NASID	使 β -catenin丝/苏氨酸磷酸化而失活 ^[45]	健康志愿者: 毒性研究、I 期临床 ^[54]
NO-aspirin	NASID	破坏 β -catenin与TCF的相互作用 ^[46]	FDA批准用于FAP及膀胱癌 ^[57] ; 乳腺
Celecoxib	选择性COX-2 抑制剂	使 β -catenin重新分布于胞膜上 ^[49]	癌: III 期临床 ^[57] ; 大肠癌、小细胞肺癌、肝细胞癌: I / II 期临床 ^[57]
Rofecoxib	选择性COX-2 抑制剂	使 β -catenin重新分布于胞膜上 ^[50-52]	大肠癌: III 期临床 ^[57]
Glivec/Gleevec	酪氨酸激酶抑制剂	抑制酪氨酸磷酸化使 β -catenin重新分布于胞膜上 ^[61]	胃肠道间质瘤、慢性髓性白血病: 临床试验 ^[57]
Endostain	胶原 X V III 内源性片断	诱导 β -catenin经蛋白酶体途径降解 ^[64,65]	不同肿瘤实体: I 期临床 ^[57]
F-box chimera	人工合成蛋白	诱导 β -catenin经蛋白酶体途径降解 ^[69-71]	体外试验; 动物试验 ^[69-71]
TCF-限制复制型 腺病毒	重组病毒	病毒依赖TCF而复制、融解宿主细胞 ^[67]	体外试验 ^[67]
TCF-限制复制型 细小病毒	重组病毒	病毒依赖TCF而复制、融解宿主细胞 ^[72]	体外试验 ^[69-71]
依赖TCF而表达 fagg基因的腺病 毒载体	重组病毒	依赖TCF而诱导凋亡 ^[68]	体外试验 ^[68]
PFK115-584	小分子抑制剂; 真菌衍生物	破坏 β -catenin与TCF的相互作用 ^[73]	体外试验 ^[73]
CGP049090	小分子抑制剂; 真菌衍生物	破坏 β -catenin与TCF的相互作用 ^[73]	体外试验 ^[73]

达, 使干细胞在向上迁移的过程中通过凋亡而丧失干细胞表型. 如果APC突变, Survivin持续表达, 细胞凋亡受抑制, 突变的干细胞在向肠隐窝顶部迁移的过程中始终维持干细胞样表型, 赋予细胞不死性, 这样就破坏了细胞增殖与分化之间的平衡. 随着多克隆隐窝干细胞数目的激增, 在肠隐窝和肠绒毛的交界处形成了息肉, 随后息肉延伸进入相邻的绒毛内部, 继而填满整个绒毛内空间, 息肉填满相邻几个绒毛后又相互融合. APC突变的直接结果是扩大了肠隐窝的增殖空间, 这导致腺瘤性息肉的形成, 是大肠癌发生的始动环节之一.^[17, 31-33]

4 对Wnt/ β -catenin通路的干预策略

Wnt/ β -catenin信号通路异常是大肠癌发生的基础. 以此通路中的关键成分为靶点, 构成了大肠癌的早期诊断和治疗干预的基础.

4.1 早期诊断 基于APC基因突变产生截短型蛋白这一基础研究, 发展了一项名为PTT(protein truncation test)的检测技术^[34,35], 利用体外转录

和翻译APC基因的基因组PCR产物来预测家族性腺瘤息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)患者及其家族成员罹患癌症的危险性. 而DNA片段的直接测序, 可以确证APC是否发生突变. 大肠癌引发的死亡可通过早期发现大肠腺瘤来避免, 大部分大肠癌在最早期阶段都存在APC功能丧失, 现有的这两种筛查大肠癌的分子生物学方法能检测出APC的突变.

β -catenin的表达与细胞内定位已经用于消化道肿瘤的诊断和预后, 大肠息肉中如果 β -catenin在胞核内染色较强, 那么它恶性进展为腺癌的危险性更大; 大肠肿瘤组织中如果 β -catenin在胞核内染色强, 那么肿瘤生长更富于侵袭性, 术后肿瘤复发率高, 术后生存期短^[36,37]. 此外, 联合检测胃肠道上皮细胞肿瘤标记物CK20(cytokertain 20)与 β -catenin, 还可鉴别诊断大肠肿瘤是原发还是继发^[38].

4.2 以Wnt/ β -catenin通路为靶点的治疗干预 临床研究表明非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)不仅能抑制在

■应用要点

Wnt/ β -catenin通路中的APC、 β -catenin作为大肠癌的诊断和治疗的靶点, 有很大的临床应用潜力.

肿瘤组织中高表达的COX-2(cyclooxygenase-2), 而且能抑制Wnt/ β -catenin通路过度激活, 表现出较强的抗癌活性. 例如, 吲哚美辛(indomethacin)能够以剂量依赖性的方式下调 β -catenin的蛋白表达水平, 诱导大肠癌细胞凋亡^[39,40]; 舒林酸(sulindac)及其代谢产物(sulindac sulfide, sulindac sulfone), 可取代失活的APC/GSK-3 β 磷酸化途径, 通过激活蛋白激酶G(protein kinase G, PKG), 诱导 β -catenin磷酸化, 进而通过蛋白酶体途径使磷酸化的 β -catenin降解^[41-43], 下调其靶基因的转录^[44]; 阿司匹林(aspirin)和一氧化氮供体型阿司匹林(nitric oxide-donating aspirin, NO-aspirin)虽然不影响 β -catenin的蛋白表达水平和细胞内定位, 但前者可使 β -catenin特定的丝/苏氨酸磷酸化而处于非转录活化状态, 后者能通过破坏核内 β -catenin/TCF复合体而达到抑制靶基因转录的作用, 而且在抑制大肠癌细胞生长的作用上是前者的2 500-5 000倍^[45-48]; 选择性COX-2抑制剂塞来考昔(celecoxib)和罗非考昔(rofecoxib)可降低细胞核内 β -catenin的水平, 使其重新分布到细胞膜上, 减少相关靶基因的表达^[49-52]. 上述药物的抗癌治疗大都进入了II期或III期临床研究阶段, 塞来考昔还在1999年被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于FAP患者, 以减少和抑制其大肠息肉生长^[53-57](表1).

分子靶向药格列卫(Glivec/Gleevec)是一种小分子蛋白酪氨酸激酶抑制剂, 已用于慢性髓性白血病和胃肠道间质瘤的临床治疗^[57]. 由于生长因子介导的酪氨酸磷酸化也能调节 β -catenin的活性^[58-60], 所以 β -catenin也是格列卫的潜在靶标. Zhou *et al*^[61]研究证实格列卫能使 β -catenin重新分布于细胞膜上, 下调 β -catenin的转录活性. 格列卫有望进一步开发为大肠癌的辅助治疗药物(表1).

内皮抑素(endostatin)是血管生成抑制剂, 通过抑制肿瘤血管生成间接发挥抗癌作用^[62]. 最近研究表明^[63-65], 内皮抑素还能促进大肠癌细胞中的 β -catenin经泛素-蛋白酶体途径降解, 并且抑制被 β -catenin过度激活的cyclinD1启动子的活性, 诱导G1期阻滞和细胞凋亡. 已进行的I期临床试验表明, 内皮抑素的抗癌作用局限于Wnt/ β -catenin通路活性较高的大肠癌中^[66](表1).

在治疗策略方面, 除了抑制过度激活的Wnt/ β -catenin通路外, 还能充分利用它异常激活的特性, 杀死大肠癌细胞. Brunori *et al*^[67]构建了一种

重组病毒, 在特定的启动子区域插入TCF结合位点, 利用Wnt/ β -catenin通路过度激活、大量TCF与 β -catenin结合处于活化状态的特性, 选择性激活特定启动子, 启动病毒复制相关基因的转录, 促进病毒复制而融解靶细胞; 而Chen *et al*^[68]在病毒载体中同时插入凋亡诱导基因, 使其在靶细胞中大量表达而诱导细胞凋亡. 这些重组病毒在体外试验中都显示出抑制肿瘤细胞生长的作用(表1).

总之, 大肠癌的形成源于基因组损伤的渐进性累积. 最初的发病基础之一是Wnt/ β -catenin通路的异常激活. 以Wnt/ β -catenin通路中的APC、 β -catenin为靶点, 在大肠癌的诊断和治疗上有巨大的潜力.

5 参考文献

- Morin PJ. β -catenin signaling and cancer. *Bioessays* 1999; 21: 1021-1030
- Kikuchi A. Regulation of beta-catenin signaling in the Wnt pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 243-248
- Kemler R, Ozawa M. Uvomorulin-catenin complex: cytoplasmic anchorage of a Ca²⁺-dependent cell adhesion molecule. *Bioessays* 1989; 11: 88-91
- Muller T, Choidas A, Reichmann E, Ullrich A. Phosphorylation and free pool of beta-catenin are regulated by tyrosine kinases and tyrosine phosphatases during epithelial cell migration. *J Biol Chem* 1999; 274: 10173-10183
- Hazan RB, Norton L. The epidermal growth factor receptor modulates the interaction of E-cadherin with the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 1998; 273: 9078-9084
- Hiscox S, Jiang WG. Hepatocyte growth factor/scatter factor disrupts epithelial tumour cell-cell adhesion: involvement of beta-catenin. *Anticancer Res* 1999; 19: 509-517
- Rijsewijk F, Schuermann M, Wagenaar E, Parren P, Weigel D, Nusse R. The Drosophila homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless. *Cell* 1987; 50: 649-657
- Liu C, Li Y, Semenov M, Han C, Baeg GH, Tan Y, Zhang Z, Lin X, He X. Control of beta-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. *Cell* 2002; 108: 837-847
- Amit S, Hatzubai A, Birman Y, Andersen JS, Ben-Shushan E, Mann M, Ben-Neriah Y, Alkalay I. Axin-mediated CKI phosphorylation of beta-catenin at Ser 45: a molecular switch for the Wnt pathway. *Genes Dev* 2002; 16: 1066-1076
- Hart M, Concordet JP, Lassot I, Albert I, del los Santos R, Durand H, Perret C, Rubinfeld B, Margottin F, Benarous R, Polakis P. The F-box protein beta-TrCP associates with phosphorylated beta-catenin and regulates its activity in the cell. *Curr Biol* 1999; 9: 207-210
- Kitagawa M, Hatakeyama S, Shirane M, Matsumoto M, Ishida N, Hattori K, Nakamichi I, Kikuchi A, Nakayama K, Nakayama K. An F-box protein,

- FWD1, mediates ubiquitin-dependent proteolysis of beta-catenin. *EMBO J* 1999; 18: 2401-2410
- 12 Winston JT, Strack P, Beer-Romero P, Chu CY, Elledge SJ, Harper JW. The SCFbeta-TRCP-ubiquitin ligase complex associates specifically with phosphorylated destruction motifs in IkappaBalpha and beta-catenin and stimulates IkappaBalpha ubiquitination *in vitro*. *Genes Dev* 1999; 13: 270-283
- 13 Aberle H, Bauer A, Stappert J, Kispert A, Kemler R. beta-catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. *EMBO J* 1997; 16: 3797-3804
- 14 Lee JS, Ishimoto A, Yanagawa S. Characterization of mouse dishevelled (Dvl) proteins in Wnt/Wingless signaling pathway. *J Biol Chem* 1999; 274: 21464-21470
- 15 Smalley MJ, Sara E, Paterson H, Naylor S, Cook D, Jayatilake H, Fryer LG, Hutchinson L, Fry MJ, Dale TC. Interaction of axin and Dvl-2 proteins regulates Dvl-2-stimulated TCF-dependent transcription. *EMBO J* 1999; 18: 2823-2835.
- 16 Boutros M, Mihaly J, Bouwmeester T, Mlodzik M. Signaling specificity by Frizzled receptors in *Drosophila*. *Science* 2000; 288: 1825-1828
- 17 Bienz M, Clevers H. Linking colorectal cancer to Wnt signaling. *Cell* 2000; 103: 311-320
- 18 Kolligs FT, Bommer G, Goke B. Wnt/beta-catenin/tcf signaling: a critical pathway in gastrointestinal tumorigenesis. *Digestion* 2002; 66: 131-144
- 19 <http://www.stanford.edu/~rnusse/pathways/targets.html>
- 20 Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-170
- 21 Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1130-1134
- 22 Samowitz WS, Powers MD, Spirio LN, Nollet F, van Roy F, Slattery ML. Beta-catenin mutations are more frequent in small colorectal adenomas than in larger adenomas and invasive carcinomas. *Cancer Res* 1999; 59: 1442-1444
- 23 Polakis P. The oncogenic activation of beta-catenin. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 15-21
- 24 Smits R, Kielman MF, Breukel C, Zurcher C, Neufeld K, Jagmohan-Changur S, Hofland N, van Dijk J, White R, Edelmann W, Kucherlapati R, Khan PM, Fodde R. Apc1638T: a mouse model delineating critical domains of the adenomatous polyposis coli protein involved in tumorigenesis and development. *Genes Dev* 1999; 13: 1309-1321
- 25 Tighe A, Johnson VL, Taylor SS. Truncating APC mutations have dominant effects on proliferation, spindle checkpoint control, survival and chromosome stability. *J Cell Sci* 2004; 117: 6339-6353
- 26 Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev* 2000; 14: 1837-1851
- 27 Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 11-27
- 28 Potten CS, Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* 1990; 110: 1001-1020
- 29 Shimomura A, Kohu K, Akiyama T, Senda T. Subcellular localization of the tumor suppressor protein APC in developing cultured neurons. *Neurosci Lett* 2005; 375: 81-86
- 30 Miyashiro I, Senda T, Matsumine A, Baeg GH, Kuroda T, Shimano T, Miura S, Noda T, Kobayashi S, Monden M. Subcellular localization of the APC protein: immunoelectron microscopic study of the association of the APC protein with catenin. *Oncogene* 1995; 11: 89-96
- 31 van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, de Lau W, Oving I, Hurlstone A, van der Horn K, Batlle E, Coudreuse D, Haramis AP, Tjon-Pon-Fong M, Moerer P, van den Born M, Soete G, Pals S, Eilers M, Medema R, Clevers H. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* 2002; 111: 241-250
- 32 Zhang T, Otevrel T, Gao Z, Gao Z, Ehrlich SM, Fields JZ, Boman BM. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8664-8667
- 33 Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet* 2003; 362: 205-209
- 34 van der Luijt R, Khan PM, Vasen H, van Leeuwen C, Tops C, Roest P, den Dunnen J, Fodde R. Rapid detection of translation-terminating mutations at the adenomatous polyposis coli (APC) gene by direct protein truncation test. *Genomics* 1994; 20: 1-4
- 35 Ballhausen WG. Genetic testing for familial adenomatous polyposis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 910: 36-47
- 36 Maruyama K, Ochiai A, Akimoto S, Nakamura S, Baba S, Moriya Y, Hirohashi S. Cytoplasmic beta-catenin accumulation as a predictor of hematogenous metastasis in human colorectal cancer. *Oncology* 2000; 59: 302-309
- 37 Wong SC, Lo ES, Chan AK, Lee KC, Hsiao WL. Nuclear beta catenin as a potential prognostic and diagnostic marker in patients with colorectal cancer from Hong Kong. *Mol Pathol* 2003; 56: 347-352
- 38 Wong SC, Lo ES, Lee KC, Chan JK, Hsiao WL. Prognostic and diagnostic significance of beta-catenin nuclear immunostaining in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1401-1408
- 39 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
- 40 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
- 41 Rice PL, Kelloff J, Sullivan H, Driggers LJ, Beard KS, Kuwada S, Piazza G, Ahnen DJ. Sulindac metabolites induce caspase- and proteasome-dependent degradation of beta-catenin protein in human colon cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 885-892
- 42 Thompson WJ, Piazza GA, Li H, Liu L, Fetter J, Zhu B, Sperl G, Ahnen D, Pamukcu R. Exisulind induction of apoptosis involves guanosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase inhibition, protein kinase G activation, and attenuated beta-catenin. *Cancer Res* 2000; 60: 3338-3342
- 43 Liu L, Li H, Underwood T, Lloyd M, David M, Sperl G, Pamukcu R, Thompson WJ. Cyclic GMP-dependent protein kinase activation and induction by exisulind and CP461 in colon tumor cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 583-592
- 44 Boon EM, Keller JJ, Wormhoudt TA, Giardiello FM, Offerhaus GJ, van der Neut R, Pals ST. Sulindac targets nuclear beta-catenin accumulation and Wnt

■ 名词解释

CIN(chromosome instability): 染色体不稳定, 如形成非整倍体, 获得或缺失染色体片段。

- signalling in adenomas of patients with familial adenomatous polyposis and in human colorectal cancer cell lines. *Br J Cancer* 2004; 90: 224-229
- 45 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
- 46 Nath N, Kashfi K, Chen J, Rigas B. Nitric oxide-donating aspirin inhibits beta-catenin/T cell factor (TCF) signaling in SW480 colon cancer cells by disrupting the nuclear beta-catenin-TCF association. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12584-12589
- 47 Williams JL, Borgo S, Hasan I, Castillo E, Traganos F, Rigas B. Nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) alter the kinetics of human colon cancer cell lines more effectively than traditional NSAIDs: implications for colon cancer chemoprevention. *Cancer Res* 2001; 61: 3285-3289
- 48 Williams JL, Nath N, Chen J, Hundley TR, Gao J, Kopelovich L, Kashfi K, Rigas B. Growth inhibition of human colon cancer cells by nitric oxide (NO)-donating aspirin is associated with cyclooxygenase-2 induction and beta-catenin/T-cell factor signaling, nuclear factor-kappaB, and NO synthase 2 inhibition: implications for chemoprevention. *Cancer Res* 2003; 63: 7613-7618
- 49 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
- 50 Evans JF. Rofecoxib (Vioxx), a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, is chemopreventive in a mouse model of colon cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: S62-S65
- 51 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
- 52 Yao M, Kargman S, Lam EC, Kelly CR, Zheng Y, Luk P, Kwong E, Evans JF, Wolfe MM. Inhibition of cyclooxygenase-2 by rofecoxib attenuates the growth and metastatic potential of colorectal carcinoma in mice. *Cancer Res* 2003; 63: 586-592
- 53 Griffiths GJ. Exisulind Cell Pathways. *Curr Opin Investig Drugs* 2000; 1: 386-391
- 54 Fiorucci S, Santucci L, Gresele P, Faccino RM, Del Soldato P, Morelli A. Gastrointestinal safety of NO-aspirin (NCX-4016) in healthy human volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Gastroenterology* 2003; 124: 600-607
- 55 Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Beach M, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Greenberg ER, Mandel JS, Marcon N, Mott LA, Pearson L, Saibil F, van Stolk RU. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891-899
- 56 Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas JM, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G, Schilsky R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 883-90
- 57 <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>.
- 58 Cohen AW, Carbajal JM, Schaeffer RC Jr. VEGF stimulates tyrosine phosphorylation of beta-catenin and small-pore endothelial barrier dysfunction. *Am J Physiol* 1999; 277: H2038-H2049
- 59 Hiscox S, Jiang WG. Association of the HGF/SF receptor, c-met, with the cell-surface adhesion molecule, E-cadherin, and catenins in human tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 406-411
- 60 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
- 61 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
- 62 O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88: 277-285
- 63 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
- 64 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
- 65 Hanai J, Dhanabal M, Karumanchi SA, Albanese C, Waterman M, Chan B, Ramchandran R, Pestell R, Sukhatme VP. Endostatin causes G1 arrest of endothelial cells through inhibition of cyclin D1. *J Biol Chem* 2002; 277: 16464-16469
- 66 Eder JP Jr, Supko JG, Clark JW, Puchalski TA, Garcia-Carbonero R, Ryan DP, Shulman LN, Proper J, Kirvan M, Rattner B, Connors S, Keogan MT, Janicek MJ, Fogler WE, Schnipper L, Kinchla N, Sidor C, Phillips E, Folkman J, Kufe DW. Phase I clinical trial of recombinant human endostatin administered as a short intravenous infusion repeated daily. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3772-3784
- 67 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
- 68 Chen RH, McCormick F. Selective targeting to the hyperactive beta-catenin/T-cell factor pathway in colon cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 4445-4449
- 69 Su Y, Ishikawa S, Kojima M, Liu B. Eradication of pathogenic beta-catenin by Skp1/Cullin/F box ubiquitination machinery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12729-12734
- 70 Cong F, Zhang J, Pao W, Zhou P, Varmus H. A protein knockdown strategy to study the function of beta-catenin in tumorigenesis. *BMC Mol Biol* 2003; 4: 10
- 71 Liu J, Stevens J, Matsunami N, White RL. Targeted degradation of beta-catenin by chimeric F-box fusion proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 1023-1029
- 72 Malerba M, Daeffler L, Rommelaere J, Iggo RD. Replicating parvoviruses that target colon cancer cells. *J Virol* 2003; 77: 6683-6691
- 73 Lepourcelet M, Chen YN, France DS, Wang H, Crews P, Petersen F, Bruseo C, Wood AW, Shivasani RA. Small-molecule antagonists of the oncogenic Tcf/beta-catenin protein complex. *Cancer Cell* 2004; 5: 91-102