



电子、语音版

·综述·

Wnt/ β -catenin 通路在成人胶质瘤中的作用研究进展

李硕¹, 张刚利²

1. 山西医科大学附属第五临床医学院, 山西 太原 030012

2. 山西省人民医院, 山西 太原 030012

摘要: 胶质瘤是中枢神经系统最常见恶性肿瘤。胶质瘤的形成起源于细胞的基因突变。基因突变的细胞要生长为一个具有全部表型的恶性肿瘤细胞, 需要经过一个由细胞增殖、分化、干细胞特征和细胞间相互作用构成的异常发育过程。在这一过程中, 肿瘤细胞“征用”了大量的正常发育调控信号通路, 如 Wnt/ β -catenin 信号通路。这一通路介导相邻细胞间相互作用, 在进化中高度保守, 广泛参与正常发育的精确调控和恶性肿瘤的发生发展过程。该文对 Wnt/ β -catenin 信号通路及其在胶质瘤中的作用和机制进行综述, 并展望 Wnt/ β -catenin 信号通路为靶点干预和治疗胶质瘤的前景。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(4): 77-84]

关键词: 胶质瘤; Wnt/ β -catenin 信号通路; 治疗

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.04.013

Research advances in the role of the Wnt/ β -catenin pathway in adult glioma

LI Shuo¹, ZHANG Gangli²

1. The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China

2. Shanxi People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Corresponding author: ZHANG Gangli, Email: Zhanggangli1973@163.com

Abstract: Glioma is the most common malignant tumor of the central nervous system, and it often originates from genetic mutations in cells. Studies have shown that the growth of a cell with a gene mutation into a malignant tumor cell with all phenotypes requires an abnormal development process involving cell proliferation, differentiation, stemness, and cell-cell interactions. In this process, tumor cells "commandeer" a large number of regulatory signaling pathways for normal development, including the Wnt/ β -catenin signaling pathway, which is a highly conserved signaling pathway during evolution that mediates the interaction between adjacent cells and is widely involved in the precise regulation of normal development and the development and progression of malignant tumors. This article reviews the Wnt/ β -catenin signaling pathway and its role and mechanism in glioma and describes the prospect of the Wnt/ β -catenin signaling pathway as a target for the intervention and treatment of glioma.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(4): 77-84]

Keywords: glioma; Wnt/ β -catenin signaling pathway; treatment

胶质瘤是中枢神经系统最常见、致死率最高的恶性肿瘤, 我国胶质瘤年发病率为 5/10 万 ~ 8/10 万, 5 年病死率在全身肿瘤中仅次于胰腺癌和肺癌^[1]。根据胶质瘤恶

性程度 WHO 分级由低到高分分为 I ~ IV 级, 该分级系统反映了肿瘤恶性程度和自然病程——WHO I 级表示生长缓慢的病变, 通常预后良好; 而 WHO IV 级指多形性胶质母

基金项目: 山西省基础研究计划项目(202203021211060)。

收稿日期: 2023-10-16; 修回日期: 2024-04-15

作者简介: 李硕(1992—), 男, 研究方向为神经肿瘤。

通信作者: 张刚利, Email: Zhanggangli1973@163.com。

细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)^[2],平均生存期仅为14~17个月,预后较差。由于其复杂的形成机制和较快的进展速度,改善胶质瘤的治疗效果面临诸多的挑战。因此,阐明胶质瘤发生发展的分子机制,对于发现有效的治疗方法具有重大意义。

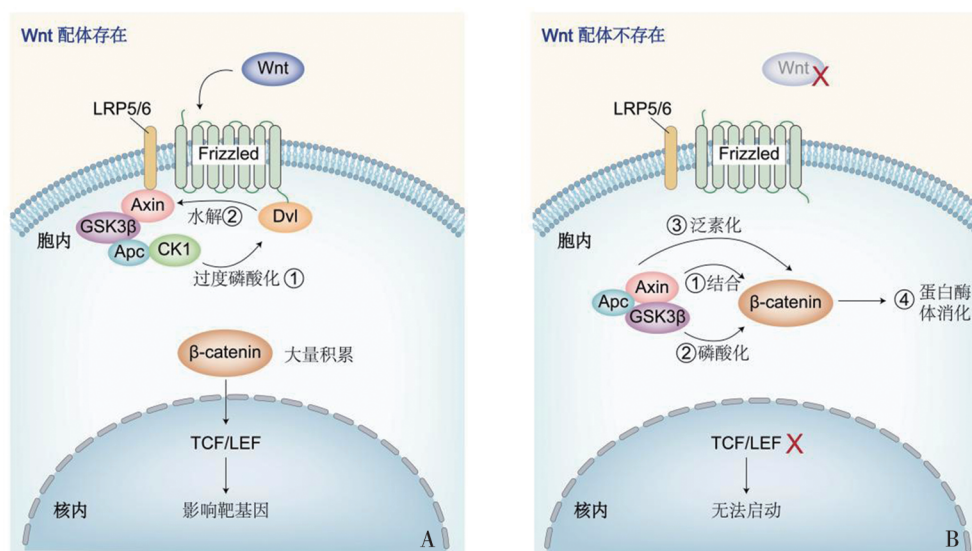
最近研究表明,早期研究中的形态学本身并不能充分预测临床行为,肿瘤的进展在不同的组织学亚型中有明显的差异,需要进行组织和分子病理学检查。2021年,WHO根据大型基因组图谱研究对胶质瘤的分类进行了广泛修订,明确了主要分子病理标志物,所涉及分子改变都会导致正常表观遗传功能的改变,进而影响肿瘤形成。而Wnt/ β -catenin信号通路广泛参与器官发育、细胞增殖、分化凋亡以及神经发生、干细胞维持^[3]和肿瘤生长,同样与胶质瘤形成中的多种生物学过程有关。在这些分子病理标志物中异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变、染色体1p/19q联合缺失状态(co-deletion)、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)启动子区甲基化、TP53(17号染色体的基因)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等分子在胶质瘤^[4]与Wnt信号通路相关研究中扮演重要角色。

1 Wnt/ β -catenin信号通路

哺乳动物中有19个Wnt基因,这些基因通常被整合到外泌体中,从而促进它们在全身的运输。由于此通路在发育过程中决定细胞命运,所以整个通路是高度保守

的,并在维持干细胞多能性^[5]中发挥重要作用。Wnt信号通路在中枢神经系统形成、细胞迁移、神经和器官形成过程中对细胞自我更新能力的调节起着至关重要的作用^[6]。目前发现的Wnt信号通路有3种:经典Wnt通路、Wnt-细胞极化通路和Wnt-Ca²⁺通路^[7]。因经典通路和神经系统关系密切,所以本文主要涉及经典Wnt通路。

经典Wnt通路为 β -catenin依赖通路,是调节中枢神经系统发育的关键信号通路,包括胎儿大脑^[8]中神经干细胞的自我更新、分化、迁移和信号转导, β -catenin为此通路的关键分子。 β -catenin是一种多功能的蛋白质,在细胞连接处与E钙黏附蛋白(E-Cadherin)相互作用,在细胞-细胞黏附和基因转录的调控和协调中发挥着重要作用,并促进Wnt靶基因的转录。由腺瘤病大肠杆菌(adenomatous polyposis coli, APC)、轴向抑制蛋白1和/或2(Axin1/2)、酪蛋白激酶1 α (casein kinase 1 α , CK1 α)和糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)组成的“破坏复合体”磷酸化 β -catenin使其蛋白酶体泛素化,从而使 β -catenin保持在较低水平。当“破坏复合体”被抑制,部分 β -catenin进入细胞核与T细胞因子-淋巴增强因子(T cell factor-lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)转录因子家族作用并促进特定基因的表达,导致细胞从静止期进入增殖期,促进肿瘤细胞的侵袭和转移(图1)^[9]。随着研究进展,在多种类型的癌细胞^[10]中 β -catenin水平是上调的,这可能导致了Wnt基因的表达失调并影响了肿瘤细胞的形成。



A: 当Wnt配体存在,将与Frizzled受体(FZD)及低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LRP5/6)相结合,导致与FZD结合的胞内散乱蛋白(Dvl)被酪蛋白激酶1(CK1)过度磷酸化,并水解复合物分解轴素多聚蛋白(Axin),从而抑制APC-Axin-GSK3 β -CK1对 β -catenin的磷酸化,胞浆内未被磷酸化的游离 β -catenin积聚后移入核内,并激活下游靶基因的转录和翻译;B: 当Wnt配体不存在,胞质中的 β -catenin与结肠腺瘤息肉样蛋白(APC),Axin以及CK1形成复合物,并被糖原合酶激酶(GSK3 β)磷酸化,形成APC-Axin-GSK3 β -CK1- β -catenin复合体,随后被 β -转导素重复蛋白(β -TrCP)介导的泛素/蛋白酶体途径降解,从而使胞浆内游离 β -catenin处于相对较低水平。

图1 经典Wnt通路

2 Wnt/ β -catenin 信号通路在神经胶质瘤中的作用

近年来,随着分子病理分型的进展、手术切除技术的进步、新化疗药物的开发、人工智能辅助放疗靶点定位等^[1],带来治疗效果的改变,目前低级别胶质瘤患者的5年生存率为30%~70%,但高级别胶质瘤患者的中位生存时间仅为14个月,5年生存率仍很低。因此,明确胶质瘤发病机制和寻找可能的治疗靶点就显得尤为重要。近期研究显示,Wnt信号通路在胶质瘤中的作用主要表现在以下5个方面。

2.1 对胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭的作用

Wnt信号通路在胶质瘤中经常被过度激活,导致肿瘤细胞特征性增殖和侵袭。由于负责“破坏复合体”的蛋白质编码基因常携带突变,无法合成“破坏复合体”,导致 β -catenin水平稳定并逐渐增加。此后的过程与正常通路激活类似, β -catenin易位到细胞核激活TCF-LEF转录因子,进一步促进下游基因的转录,进而导致肿瘤的生长和增殖^[9]。随着研究的进展,通过细胞及动物实验,已发现多种基因、RNA、蛋白或药物通过Wnt通路影响胶质瘤增殖、迁移等行为。例如近期发现血管动蛋白(Angiomotin, AMOT)及碳水化合物磺基转移酶12(carbohydrate sulfotransferase 12, CHST12)可以调控Wnt通路从而影响胶质瘤的增殖等生物行为。

AMOT属于血管抑制素结合蛋白的运动素家族^[11],其中,AMOT样蛋白2(Angiomotin like 2, AMOTL2)为人类蛋白序列,在宫颈癌和乳腺癌中是一种致癌基因。Chen等^[12]首先运用生物信息学分析方法,使用CGGA与TCGA公共数据库,发现AMOTL2在高级别胶质瘤中表达较低级别胶质瘤降低,且AMOTL2高表达患者有较高的生存率。此外,他们通过在U87MG及U251细胞系中进行AMOTL2的敲除及过表达后的相关表型,也证明了AMOTL2的高表达可以抑制胶质瘤的增殖、迁移和侵袭。

为了探究其中的机制,他们又在AMOTL2沉默培养基中加入Wnt通路抑制剂,结果发现,抑制Wnt通路可以逆转AMOTL2沉默引起的胶质瘤增殖能力的增加,说明Wnt蛋白为AMOTL2的下游靶向调节因子。最后,通过免疫印迹、免疫共沉淀和免疫荧光试验,他们发现AMOTL2可以直接与Wnt信号通路的关键分子 β -catenin蛋白结合,并通过调节 β -catenin核易位来调控其下游基因,从而抑制GBM的增殖、迁移和侵袭。

碳水化合物磺基转移酶(carbohydrate sulfotransferase, CHST)是一类有助于组织重塑的关键酶,Wang等^[15]运用生物信息学方法分析TCGA及GTEX数据库的公开数据,发现CHST12在GBM中高表达且与患者预后较差相关。之后进行相关性验证,他们对胶质瘤患者的瘤体标本及癌旁组织进行了检测及分析,发现CHST12在GBM组织中高表达,并且可能是GBM的预后因素。此外,细胞实验证明,敲低U87和LN18 GBM细胞株中CHST12的表达抑制了这2种细胞株的集落形成能力和迁移能力。进一步研究显示,降低CHST12的表达可抑制GBM细胞Wnt/ β -catenin通路的激活,恢复CHST12敲低细胞中 β -catenin的表达导致肿瘤细胞重新获得增殖和侵袭能力,表明CHST12是Wnt/ β -catenin通路的上游调节因子。综上所述,CHST12通过Wnt/ β -catenin通路调节GBM细胞增殖和迁移,可能是GBM的一种新的生物标志物。

对近年的相关研究进行整理后发现,不仅一些蛋白通过Wnt/ β -catenin通路来影响胶质瘤的增殖、迁移和侵袭,同时发现部分miRNA、LncRNA、circRNA也可以通过Wnt/ β -catenin通路造成影响。甚至一些非胶质瘤治疗药物也被发现可以通过Wnt/ β -catenin通路对胶质瘤的生物学行为造成影响。表1总结了最近关于Wnt信号通路影响胶质瘤增殖、迁移及入侵的研究。

表1 近3年关于Wnt/ β -catenin信号通路在胶质瘤中的研究

作用位点	对Wnt/ β -catenin通路的影响	对胶质瘤细胞的影响	参考文献	发表年份
AMOTL2上调	抑制	抑制胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭	[12]	2021
TET1下调	抑制	抑制胶质瘤细胞迁移和侵袭	[13]	2021
SKA3下调	抑制	抑制GBM细胞增殖和侵袭	[14]	2021
CHST12下调	抑制	抑制GBM细胞增殖和侵袭	[15]	2021
LncRNA ADAMTS9下调	抑制	抑制GBM细胞增殖和侵袭	[16]	2022
miRNA-637上调	抑制	抑制GBM细胞增殖	[17]	2022
rab23、LCA上调	抑制	抑制胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭	[18]	2022
MeCP2下调	抑制	抑制GBM细胞增殖	[19]	2023
甘露糖	抑制	抑制GBM细胞增殖	[20]	2022
抗(pro)肾素受体单克隆抗体	抑制	抑制GBM细胞增殖和迁移	[21]	2023
circRNA_0067934	激活	促进胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭	[22]	2022

2.2 对胶质瘤干细胞的作用

研究表明,GBM在肿瘤之间和肿瘤内部/细胞水平上

都是一种异质性疾病^[23],GBM内的异质性主要表现为胶质瘤干细胞(glioma stem cell, GSC)的存在。GSC是胶质

母细胞的一个小亚群,以CD133为特征性分子标志物,具有自我更新能力^[24],现有治疗手段不能对该亚群发挥作用,因而通常被认为是导致GBM治疗失败的原因。因此,阐明GSC存在的机制并探索针对GSC的新治疗策略具有较大的临床意义。

越来越多的证据表明GSC常处于缺氧生态位中,缺氧环境进一步促进了GSC的扩张。同时,糖基转移酶8结构域1(glycosyltransferase 8 domain containing 1, GLT8D1)在缺氧环境下也会被诱导高表达。Liu等^[25]的研究证明GLT8D1是GSC维护的关键,GLT8D1通过n-糖基化抑制CD133降解,而CD133与 β -catenin蛋白发生物理作用并稳定存在。作者通过免疫荧光和免疫印迹实验进一步证明了GLT8D1通过激活GSC中Wnt/ β -catenin信号通路促进肿瘤进展。

目前已有研究表明Wnt/ β -catenin信号通路参与了脑胶质瘤中肿瘤干细胞的形成。Wu等^[26]在细胞层面证明了抑制分泌型卷曲相关蛋白2(recombinant secreted frizzled related protein 2, SFRP2)可以促进GSC标志物的形成和表达,而过表达SFRP2则减少了GSC标志物CD133的形成和表达。进一步实验显示SFRP2过表达会抑制Wnt/ β -catenin的激活,同时对Wnt/ β -catenin信号通路的抑制可消除SFRP2下调对胶质瘤GSC的影响。通过上述实验证明,SFRP2通过抑制Wnt/ β -catenin的激活减少了GSC的形成。

上述研究表明,Wnt/ β -catenin信号通路在GSC的存在中发挥着重要作用。

2.3 对胶质瘤血管增生的作用

研究表明,Wnt信号通路是中枢神经系统血管生成和血脑屏障分化的重要调控因素^[27]。在GBM中,血管生成是促血管生成因子和抗血管生成因子失衡的结果^[28]。Manoranjana等^[29]通过对35例GBM样本进行免疫组织化学实验后发现, β -catenin会在GBM微血管增生区弥漫表达,相比之下,非胶质细胞肿瘤和间质细胞中 β -catenin表达极少。由此得出, β -catenin可能是GBM中内皮细胞增殖的独特标志物,提示Wnt信号通路在调节中枢神经系统血管生成中的作用。

自1971年Folkman提出肿瘤生长依赖于血管生长以来,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)已被证明是影响血管生成的关键因子。越来越多的证据表明,血管内皮生长因子A(VEGFA)在GBM中高度上调^[30],VEGFA及其受体(VEGFR-1和VEGFR-2)在GBM中的表达水平与肿瘤级别呈正相关,与生存时间呈负相关^[31]。Yang等^[32]通过生物信息学对公开数据库胶质瘤数据进行分析后发现,FRAT1(frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas-1)在大多数胶质瘤肿瘤组织中均高表达,且与预后不良相关。之后通过细胞实验

发现FRAT1可能通过Wnt/ β -catenin信号通路促进GBM细胞的VEGFA分泌和血管生成。

2.4 对胶质瘤肿瘤免疫微环境的作用

胶质瘤的免疫微环境是一个复杂的神经炎症网络,涉及正向、负向免疫调节^[33]。T细胞是抗肿瘤免疫应答的主要执行细胞,在肿瘤部位受到多种机制的抑制,其中PD-1/PD-L1轴介导的功能抑制发挥了关键作用^[34]。然而,GBM是一种冷免疫肿瘤,由于免疫浸润不足,对程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)免疫检查点抑制剂反应不佳。Zhang等^[35]通过生物信息学分析并收集胶质瘤临床样本验证,发现 β -catenin高表达的样本中CD8⁺T细胞浸润较少,PD-L1低表达。相比之下, β -catenin表达较少的样本显示出明显的CD8⁺T细胞浸润和PD-L1表达。作者在U87、U118、U251等多个细胞系中发现,GBM细胞PD-L1的表达与 β -catenin的表达呈负相关。通过在 β -catenin高表达的细胞系中抑制Wnt/ β -catenin表达,能够增强Jurkat细胞(一种人类T淋巴细胞细胞系,被广泛用于研究T细胞功能和信号通路)在共培养体系中对GBM细胞的细胞毒性。上述研究表明,阻断Wnt/ β -catenin信号可以促进肿瘤微环境中T细胞浸润和PD-L1表达,增强了PD-1对GBM的抑制治疗。Fan等^[36]另一项研究中发现,IDH1野生型GBM患者中,Wnt/ β -catenin信号通路在肿瘤细胞和免疫抑制表型小胶质细胞中均被显著激活。肿瘤细胞通过过度产生Wnt配体,触发原代小胶质细胞极化为免疫抑制表型,从而降低了对肿瘤细胞的杀灭作用。相反,在免疫抑制表型小胶质细胞中阻断Wnt/ β -catenin信号通路能加速其向免疫刺激表型的转化,并且抑制IDH1野生型GBM细胞的生长。由此可见,Wnt信号通路与肿瘤免疫微环境关系密切。

3 Wnt/ β -catenin与胶质瘤治疗现状

胶质瘤临床治疗以手术切除肿瘤为主,术后替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)联合同步放疗已成为新诊断GBM的标准治疗方案^[1]。随着化疗的进行,大多数患者最终会对TMZ产生耐药性。由于MGMT依赖的耐药机制,约50%的患者无法从TMZ化疗中获益。而耐药性产生另一个重要机制可能与Wnt信号通路的过度激活有关。近期Ma等^[37]通过实验发现,TMZ的处理激活了p53突变型GBM的Wnt信号通路。其中,Wnt6是Wnt基因家族中的一员,在宫颈癌中高表达。miRNA-34a通过结合Wnt6 mRNA从而抑制Wnt6的表达;而p53的缺失下调了miRNA-34a的表达,导致Wnt通路激活及其介导的TMZ化疗耐药。在小鼠胶质瘤模型中验证上述观点,靶向上调miRNA-34a或抑制Wnt信号通路均可提高TMZ在GBM治疗中的获益。

地衣次生代谢物是地衣生物体产生的化学物质,不参与其生长和生殖过程,但具有多种生物活性和药用潜

力。Majchrzak-Celińska 等^[38]发现,在 GBM 细胞系中,无论是单独使用地衣次生代谢物还是与 TMZ 联合使用,均可下调 Wnt 通路的主要下游效应物 β -catenin。此外,地衣次生代谢物也可导致 Wnt 靶基因出现下调,特别是海藻酸与 TMZ 结合时,下调最为显著。更为重要的是,即使是在 TMZ 耐药的 GBM 细胞株中,地衣次生代谢物仍可抑制 Wnt 信号,从而提升对 TMZ 的敏感性。由此可见,Wnt 信号通路在 GBM 对替莫唑胺耐药中扮演了重要角色。同时,地衣次生代谢物可能在 TMZ 耐药患者化疗中起到重要作用。

在高级别胶质瘤的治疗中,除了手术和替莫唑胺化疗,放射治疗同样是不可或缺的重要治疗手段,高级别胶质瘤术后放射治疗可以获得显著生存收益^[1]。但胶质瘤也存在放射抵抗,研究表明,CD133⁺的胶质瘤干细胞在放射治疗后富集,通过修复辐射诱导的 DNA 损伤^[39]表现出放射抵抗。研究表明 Wnt/ β -catenin 信号通路参与了脑胶质瘤的肿瘤干细胞维持和放射抵抗。Kim 等^[40]开发了一种小鼠颅内 GBM 模型,模拟人类 GBM 对放疗的反应。通过实验发现,体内电离辐射 (in-vivo ionizing radiation, IR) 治疗虽然延长了颅内肿瘤小鼠的生存期,但并不能阻止肿瘤复发。不但如此,在经过体内电离辐射治疗后,体内的肿瘤细胞增殖能力更强,并且干细胞特性更加明显。通过对治疗前后的肿瘤细胞进行转录组分析,发现细胞中 Wnt 信号通路被激活,使肿瘤细胞对放射抵抗并拥有更强的干细胞特性。Wu 等^[26]的 GBM 细胞系研究发现,敲低 SFRP2 可促进肿瘤干细胞的球形增殖和标志物的表达增强,并且对放射抵抗。而过表达分泌型卷曲相关蛋白 2 (secretory curl associated protein 2, SFRP2) 则相反。此外,研究还发现 SFRP2 抑制 Wnt/ β -catenin 的激活,而对 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制可消除 SFRP2 下调对胶质瘤肿瘤干细胞和放射抵抗的影响。由此可见,SFRP2 对肿瘤干细胞及其放射抵抗的影响主要是通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路实现的。以上研究表明,Wnt 信号通路在 TMZ 耐药和放射抗性的形成中都发挥了重要作用。

4 Wnt 信号通路相关药物研究

如上所述,Wnt 信号通路在肿瘤发生和进展中的关键作用已被认为是一个有潜力的治疗靶点。在过去的十年中,人们致力于开发 Wnt 通路抑制剂,其中一些已经在临床研究中进行了测试^[41-42]。目前 Wnt 靶向策略根据 Wnt 信号转导中的靶点位置可分为 4 类:靶向 Wnt 配体 (Wnt 配体是一种富含半胱氨酸的糖脂蛋白,其长度约为 350 ~ 400 个氨基酸,分子量约为 40 kDa。Wnt 配体的细胞外转运需要棕榈酰化,这是一种由 O-酰基转移酶 PORCN 介导的脂质修饰。因此,针对 PORCN 的小分子抑制剂可以降低 Wnt 配体的分泌,从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。)、靶向 Wnt 受体、靶向破坏复合体和靶向 β -catenin/转录因子(图 2、表 2)。

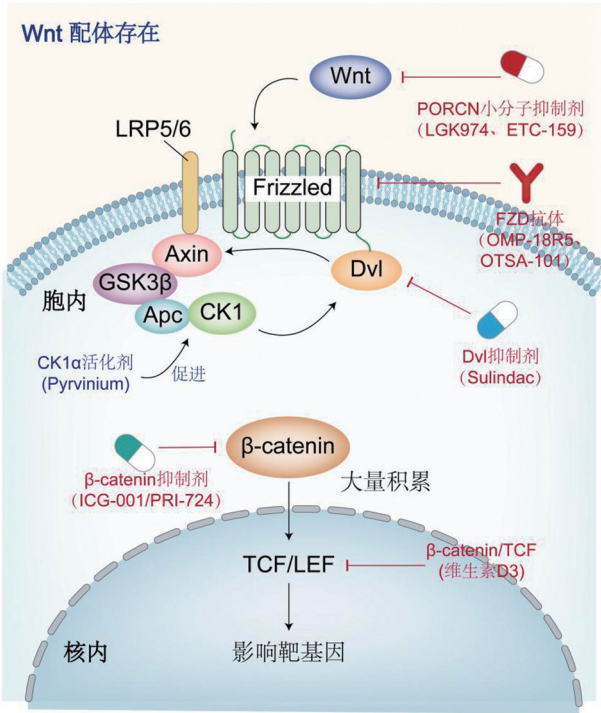


图 2 Wnt 靶向策略

表 2 Wnt/ β -catenin 信号通路热门靶向药物小结

药物名称	Wnt 通路靶点	临床前/临床试验	疾病模型	参考文献
LGK974	PORCN	2 期临床试验	转移性结直肠癌,转移性头部和颈部鳞状细胞癌,实体恶性肿瘤。	[43]
ETC-159	PORCN	1 期临床试验	实体肿瘤。	[44]
OMP-18R5	FZD1、FZD2、FZD5、FZD7、FZD8	1 期临床试验	结肠癌,乳腺癌,结直肠癌,实体肿瘤。	[45]
OTSA-101	FZD10	1 期临床试验	肉瘤。	[46]
Sulindac	Dvl	2 期临床试验	乳腺癌,结直肠癌,肺癌。	[47]
Pyrrinium	CK1	1 期临床试验	胰腺癌。	[48]
ICG-001/PRI-724	β -catenin	2 期临床试验	肝纤维化,晚期实体癌。	[49]
维生素 D3	β -catenin/TCF	3 期临床试验	多种癌症。	[50]

目前针对胶质瘤的Wnt通路靶向药物临床试验开展得很少,并且还没有Wnt信号转导靶向药物在癌症或其他疾病中被临床证明是成功的。主要原因可能是Wnt信号通路负责广泛的生理调节^[5]。作为治疗手段可能引发多种副作用。目前发现Wnt/ β -catenin信号通路靶向药物常出现骨骼、毛发、胃肠道以及造血中的毒性,这限制了其临床应用^[51-53]。为了成功开发Wnt通路药物,降低对正常细胞的毒性和选择性杀伤癌细胞是必要的。因此,目前对Wnt靶向治疗方法的研究主要集中在提高治疗的特异性、减少副作用和联合治疗。随着基因组学、表观基因组学、蛋白质组学等相关领域的发展,从GBM中发现Wnt信号的独特分子特征,进而开发出新的药物靶点,将为胶质瘤治疗提供更多的选择。

以前的Wnt通路抑制剂主要依赖于抗体和小分子,而近期研究较多的以嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T细胞治疗、CAR-NK、反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs)、抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADCs)和蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimeras, PROTAC)为代表的新模式,为Wnt通路靶向治疗提供了新的方法。早在2021年Abbott等^[54]开发出一种新的EGFRvIII特异性CAR,在体外和人胶质母细胞瘤的异种移植模型中都具有有效的抗肿瘤功能。虽然目前大部分研究停留在细胞及动物实验阶段,但实验结果提示CAR-T治疗有望改善患者预后。

ASOs有40余年的研究历史,它具有干扰mRNA和调节蛋白质表达的性能。经过长时间的研究,目前已经克服了靶向性不强、生物活性不足、脱靶毒副作用等诸多短板。Zhang等^[55]通过研究发现,通过他们设计和筛选得到的ASOs对小鼠模型的治疗后,减少了胶质瘤的生长,促进神经干细胞分化为星形胶质细胞、神经元和少突胶质细胞,并提高了存活率。虽然他们靶向治疗的目标并非Wnt通路中的一环,但其证明了ASOs在胶质瘤治疗中是可行的。ADCs是一类由单克隆抗体偶联小分子药物的新型生物药物。它通过单克隆抗体特异导向癌细胞,再通过其偶联的小分子药物杀死癌细胞。在脑肿瘤中血脑屏障的存在限制了它的应用。并且在许多神经胶质瘤患者中观察到的肿瘤内异质性是使大多数靶向治疗无效的另一个关键问题;部分胶质瘤细胞往往缺乏靶抗原表达,最终导致肿瘤复发。而Yamazaki等^[56]通过异种移植胶质瘤体外试验验证了他们开发的双药物抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)给上述问题提供了一种新的解决方式。这种双药物ADC在靶向Wnt信号通路治疗胶质瘤中具有很高的研究价值。虽然目前尚无Wnt信号通路新兴靶向治疗胶质瘤在临床研究中取得成功,但是上述治疗方式开辟了Wnt信号通路靶向治疗胶质瘤新

的研究思路。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会医政医管局,中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会,中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南(2022版)[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777.
- [2] REIFENBERGER G, WIRSCHING HG, KNOBBE-THOMSEN CB, et al. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(7): 434-452.
- [3] BENGGOA-VERGNIORY N, KYPTA RM. Canonical and noncanonical Wnt signaling in neural stem/progenitor cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(21): 4157-4172.
- [4] LOUIS DN, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [5] LOH KM, VAN AMERONGEN R, NUSSE R. Generating cellular diversity and spatial form: Wnt signaling and the evolution of multicellular animals[J]. Dev Cell, 2016, 38(6): 643-655.
- [6] KOMIYA Y, HABAS R. Wnt signal transduction pathways[J]. Organogenesis, 2008, 4(2): 68-75.
- [7] WILLERT K, NUSSE R. Wnt proteins[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(9): a007864.
- [8] LATOUR M, HER NG, KESARI S, et al. WNT signaling as a therapeutic target for glioblastoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8428.
- [9] LEE Y, LEE JK, AHN SH, et al. WNT signaling in glioblastoma and therapeutic opportunities[J]. Lab Invest, 2016, 96(2): 137-150.
- [10] VALENTA T, HAUSMANN G, BASLER K. The many faces and functions of β -catenin[J]. EMBO J, 2012, 31(12): 2714-2736.
- [11] LV M, SHEN YW, YANG J, et al. Angiotensin family members: oncogenes or tumor suppressors?[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(6): 772-781.
- [12] CHEN XJ, LU YL, GUO GC, et al. AMOTL2-knockdown promotes the proliferation, migration and invasion of glioma by regulating β -catenin nuclear localization[J]. Oncol Rep, 2021, 46(1): 139.
- [13] JI JW, YOU QX, ZHANG JD, et al. Downregulation of TET1 promotes glioma cell proliferation and invasion by targeting Wnt/ β -catenin pathway[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2021, 2021: 8980711.
- [14] LI CK, YANG JY, LEI S, et al. SKA3 promotes glioblastoma proliferation and invasion by enhancing the activation of Wnt/ β -catenin signaling via modulation of the Akt/GSK-3 β axis[J]. Brain Res, 2021, 1765: 147500.
- [15] WANG J, XIA XN, TAO XQ, et al. Knockdown of carbohydrate sulfotransferase 12 decreases the proliferation and mobility of glioblastoma cells via the WNT/ β -catenin pathway[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 3934-3946.

- [16] ZHOU CH, ZHAO HL, WANG SW, et al. LncRNA ADAMTS9-AS1 knockdown suppresses cell proliferation and migration in glioma through downregulating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, 22(3): 395-402.
- [17] WANG W, ZHAO ZL, HAN S, et al. miR-637 prevents glioblastoma progression by interrupting ZEB2/WNT/ β -catenin cascades[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(7): 2321-2335.
- [18] MU YD, DONG JJ, CUI H, et al. Effect of Licochalcone-A combined with *Rab23* gene on proliferation of glioma U251 cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9299442.
- [19] HUANG GY, WU YJ, DU YG, et al. Methyl-CpG binding protein 2 as a potential diagnostic and prognostic marker facilitates glioma progression through activation of Wnt/ β -catenin pathway[J]. *World Neurosurg*, 2023, 171: e560-e571.
- [20] FEI YQ, SHI RT, ZHOU YF, et al. Mannose inhibits proliferation and promotes apoptosis to enhance sensitivity of glioma cells to temozolomide through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Neurochem Int*, 2022, 157: 105348.
- [21] FUJIMORI T, SHIBAYAMA Y, KANDA T, et al. Effects of a monoclonal antibody against (pro)renin receptor on gliomagenesis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 808.
- [22] PEI YL, ZHANG HY, LU KY, et al. Circular RNA circRNA_0067934 promotes glioma development by modulating the microRNA miR-7/ Wnt/ β -catenin axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5792-5802.
- [23] MITCHELL K, TROIKE K, SILVER DJ, et al. The evolution of the cancer stem cell state in glioblastoma: emerging insights into the next generation of functional interactions[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(2): 199-213.
- [24] PRAGER BC, BHARGAVA S, MAHADEV V, et al. Glioblastoma stem cells: driving resilience through chaos[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(3): 223-235.
- [25] LIU K, JIANG LP, SHI YL, et al. Hypoxia-induced GLT8D1 promotes glioma stem cell maintenance by inhibiting CD133 degradation through N-linked glycosylation[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(9): 1834-1849.
- [26] WU QS, YIN XF, ZHAO WB, et al. Downregulation of SFRP2 facilitates cancer stemness and radioresistance of glioma cells via activating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *PLoS One*, 2021, 16(12): e0260864.
- [27] DANEMAN R, AGALLIU D, ZHOU L, et al. Wnt/beta-catenin signaling is required for CNS, but not non-CNS, angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(2): 641-646.
- [28] NORDEN AD, DRAPPATZ J, WEN PY. Antiangiogenic therapies for high-grade glioma[J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(11): 610-620.
- [29] MANORANJAN B, PROVIAS JP. β -Catenin marks proliferating endothelial cells in glioblastoma[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 98: 203-206.
- [30] PLATE KH, SCHOLZ A, DUMONT DJ. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(6): 763-775.
- [31] HUNDSBERGER T, REARDON DA, WEN PY. Angiogenesis inhibitors in tackling recurrent glioblastoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(6): 507-515.
- [32] YANG B, LIU D, REN YQ, et al. FRAT1 promotes the angiogenic properties of human glioblastoma cells via VEGFA[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(3): 95.
- [33] GIERYNG A, PSZCZOLKOWSKA D, WALENTYNOWICZ KA, et al. Immune microenvironment of gliomas[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(5): 498-518.
- [34] CUIEL TJ, COUKOS G, ZOU LH, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.
- [35] ZHANG H, BI YY, WEI YX, et al. Blocking Wnt/ β -catenin signal amplifies anti-PD-1 therapeutic efficacy by inhibiting tumor growth, migration, and promoting immune infiltration in glioblastomas[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(7): 1305-1315.
- [36] FAN DD, YUE Q, CHEN J, et al. Reprogramming the immunosuppressive microenvironment of *IDH1* wild-type glioblastoma by blocking Wnt signaling between microglia and cancer cells[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1932061.
- [37] MA ZR, CAI SZ, XIONG QW, et al. WNT signaling modulates chemoresistance to temozolomide in p53-mutant glioblastoma multiforme[J]. *Apoptosis*, 2022, 27(1/2): 80-89.
- [38] MAJCHRZAK-CELIŃSKA A, KLESZCZ R, STUDZIŃSKA-SROKA E, et al. Lichen secondary metabolites inhibit the Wnt/ β -catenin pathway in glioblastoma cells and improve the anticancer effects of temozolomide[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1084.
- [39] BAO SD, WU QL, MCLENDON RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response[J]. *Nature*, 2006, 444(7120): 756-760.
- [40] KIM Y, KIM KH, LEE J, et al. Wnt activation is implicated in glioblastoma radioresistance[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(3): 466-473.
- [41] JUNG YS, PARK JI. Wnt signaling in cancer: therapeutic targeting of Wnt signaling beyond β -catenin and the destruction complex[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(2): 183-191.
- [42] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 165.
- [43] RODON J, ARGILÉS G, CONNOLLY RM, et al. Phase 1 study of single-agent WNT974, a first-in-class porcupine inhibitor, in patients with advanced solid tumours[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(1): 28-37.
- [44] MADAN B, KE Z, HARMSTON N, et al. Wnt addiction of genetically defined cancers reversed by PORCN inhibition[J]. *Oncogene*, 2016, 35(17): 2197-2207.
- [45] DIAMOND JR, BECERRA C, RICHARDS D, et al. Phase Ib clinical trial of the anti-frizzled antibody vantiectumab (OMP-18R5) plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*

- Treat, 2020, 184(1): 53-62.
- [46] GIRAUDET AL, CASSIER PA, IWAO-FUKUKAWA C, et al. A first-in-human study investigating biodistribution, safety and recommended dose of a new radiolabeled MAb targeting FZD10 in metastatic synovial sarcoma patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 646.
- [47] LEE HJ, WANG NX, SHI DL, et al. Sulindac inhibits canonical Wnt signaling by blocking the PDZ domain of the protein dishevelled[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2009, 48(35): 6448-6452.
- [48] HAO JJ, AO A, ZHOU L, et al. Selective small molecule targeting β -catenin function discovered by in vivo chemical genetic screen[J]. Cell Rep, 2013, 4(5): 898-904.
- [49] HIGUCHI Y, NGUYEN C, YASUDA SY, et al. Specific direct small molecule p300/ β -catenin antagonists maintain stem cell potency[J]. Curr Mol Pharmacol, 2016, 9(3): 272-279.
- [50] PÁLMER HC, GONZÁLEZ-SANCHO JM, ESPADA J, et al. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling[J]. J Cell Biol, 2001, 154(2): 369-387.
- [51] CUI C, ZHOU XL, ZHANG WD, et al. Is β -catenin a druggable target for cancer therapy?[J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43(8): 623-634.
- [52] PAI SG, CARNEIRO BA, MOTA JM, et al. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anticancer immune response[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 101.
- [53] KAHN M. Can we safely target the WNT pathway?[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(7): 513-532.
- [54] ABBOTT RC, VERDON DJ, GRACEY FM, et al. Novel high-affinity EGFRvIII-specific chimeric antigen receptor T cells effectively eliminate human glioblastoma[J]. Clin Transl Immunology, 2021, 10(5): e1283.
- [55] ZHANG Q, YANG L, LIU YH, et al. Antisense oligonucleotide therapy for H3.3K27M diffuse midline glioma[J]. Sci Transl Med, 2023, 15(691): eadd8280.
- [56] YAMAZAKI CM, YAMAGUCHI A, ANAMI Y, et al. Antibody-drug conjugates with dual payloads for combating breast tumor heterogeneity and drug resistance[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3528.

责任编辑:王荣兵