

WNT信号在胶质母细胞瘤中的作用研究

林圣武¹, 朱雨峰¹, 金小青², 卢忠胜^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院神经外科, 青海 西宁

Email: *LZS13997154047@163.com

收稿日期: 2021年7月2日; 录用日期: 2021年7月27日; 发布日期: 2021年8月4日

摘要

胶质母细胞瘤(GBM)是常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤, 该肿瘤具有侵袭性强、增殖快、耐药性强及伴有大量血管生成等特点, 给临床治疗带来了巨大挑战。因此, 需要我们迫切地参透GBM的发病机制, 以实现治疗上的突破。近年来, 随着对WNT蛋白家族研究的深入, WNT信号在GBM中的发病机制和肿瘤侵袭性生长及靶向治疗方面受到越来越多的关注, 本文将在上述几个方面展开综述。

关键词

胶质母细胞瘤, WNT信号, 靶向治疗

Study on the Role of WNT Signal in Glioblastoma

Shengwu Lin¹, Yufeng Zhu¹, Xiaoqing Jin², Zhongsheng Lu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurosurgery, Qinghai People's Hospital, Xining Qinghai

Email: *LZS13997154047@163.com

Received: Jul. 2nd, 2021; accepted: Jul. 27th, 2021; published: Aug. 4th, 2021

Abstract

Glioblastoma (GBM) is a common malignant tumor of primary central nervous system and the tumor is aggressive, quick breeding, its resistance is strong, and accompanied by a large number of angiogenesis and other characteristics, to clinical therapy, it brings the huge challenge. Obviously,

*通讯作者。

文章引用: 林圣武, 朱雨峰, 金小青, 卢忠胜. WNT 信号在胶质母细胞瘤中的作用研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(8): 3364-3372. DOI: 10.12677/acm.2021.118488

it is urgent to understand the pathogenesis of GBM in order to achieve a breakthrough in treatment. In recent years, with the in-depth study of the WNT protein family, more and more attention has been paid to the pathogenesis of WNT signaling in glioblastoma, tumor invasive growth and targeted therapy. This paper will review the above aspects.

Keywords

Glioblastoma, WNT Signaling, Targeted Therapy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤，胶质瘤约占所有脑肿瘤的 28% [1]。大约 55%的胶质瘤是 GBM (WHO IV 级)，主要表现为血管增生、高侵袭性和正常脑组织的坏死[2] [3] [4] [5]。目前临床上在外科手术治疗、放射治疗和肿瘤生物学相关方面的治疗取得了一定进展，但由于该肿瘤边界与正常脑组织分辨不清，难以做到手术全切，术后极易复发，此外术后辅助放、化疗患者的预后仍不理想，许多新的药物，虽具有不同的治疗机制，但该肿瘤受到不均匀渗透的血脑屏障(BBB)的保护，使其不受细胞毒性化疗的影响，这让许多临床研究最后以失败告终。因此，现阶段 GBM 标准治疗方案仍然是通过手术切除，然后再进行化疗和/或放疗[2] [3]。然而，GBM 术后的 5 年存活率仍低于 10% [6]。其中胶质瘤细胞耐化疗是胶质瘤患者治疗失败的关键。因此，需要迫切地参透 GBM 的发病机制，以实现治疗上的突破。既往的研究表明，多种信号通路参与了细胞增殖、侵袭和 GBM 转移[7] [8] [9] [10]。而 WNT 信号通路是多种癌症发生相关的主要通路之一，其中就包括 GBM [11] [12] [13] [14]。由于目前对 GBM 的具体发病机制仍无定论，所以缺乏统一、有效的治疗方法。因此，本文将对 WNT 信号在 GBM 中的发病机制和肿瘤侵袭性生长及靶向治疗方面展开综合叙述。

2. WNT 家族和 WNT 信号通路的认识

WNT 家族由 19 名成员组成，按发现顺序编号：WNT1、2、2B、3、3A、4、5A、5B、6、7A、7B、8A、8B、9A、9B、10A、10B、11 和 16。编码具有 22 或 24 个半胱氨酸残基的保守的糖蛋白，这些蛋白对胚胎发育和成体组织的稳态至关重要。在人类中，细胞膜人卷曲蛋白(FZD)家族是 WNT 信号通路的跨膜受体，19 种 WNT 蛋白通过 FZD 1-FZD 10 受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白的配体(LRP 5 和 LRP 6)发挥生物学作用[15]。

细胞内的 WNT 信号转导途径可以分为 β -catenin 依赖通路和 β -catenin 独立通路。其中 β -catenin 蛋白是钙粘蛋白复合体的一个亚基，钙粘蛋白复合体是形成细胞连接的一组蛋白质[16]。WNT/ β -catenin 信号通路，也称为典型的 WNT 通路，在没有 WNT 信号的情况下， β -catenin 被糖原合成酶激酶 3 β 磷酸化，随后被泛素-蛋白酶体系统降解，从而在细胞质中保持较低的水平，当 WNT 配体与其受体结合时， β -catenin 磷酸化和降解减少，累积的 β -catenin 再与转录因子 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子(TCF/LEF-1)结合形成多聚复合物进入细胞核，促进 c-myc、n-myc、sox 9 和 CD 44 等多种基因在细胞增殖中的表达[17]。激活该通路的蛋白如 WNT1 和 WNT3a。非典型的 WNT 信号由平面细胞极性(PCP)和 Ca(2+)途径组成，PCP 信号通路与细胞存活和骨骼生长有关，活化的 T 细胞介导的 Ca²⁺信号通路的核因子与细胞内 Ca²⁺

的释放和细胞生理的调控有关[18], 激活该通路的蛋白如 WNT5a 和 WNT11。部分蛋白既可激活经典途径又能激活非经典途径发挥作用, 如 WNT7a, 是目前研究较为广泛的 WNT 配体之一, 在人类肿瘤中起着双重作用, 在肺癌中, 作为肿瘤抑制因子, WNT7a 表达下调, 但在其他几种恶性肿瘤中, 如卵巢癌、乳腺癌和胶质瘤中, 作为肿瘤促进因子, WNT7a 被上调[19]。Xu 等[20]通过肿瘤基因组数据库系统的对 19 种 WNT 蛋白进行了分析, 发现神经胶质瘤中 WNT5A 的 mRNA 表达明显增高, 而 WNT10B 的表达明显降低。此外, WNT5A 和 WNT10B 的表达与胶质瘤的临床病理有关。生存分析显示 WNT5A 和 WNT16 的高表达与胶质瘤患者的总体生存率(OS)低相关。相反, WNT3、WNT5B 和 WNT10B 的过度表达与患者更好的预后相关。在 19 种 WNTs 中, WNT5A 可作为胶质瘤诊断和治疗的候选指标, WNT10B 可作为抗胶质瘤研究的参考指标, 为探讨 WNTs 信号与胶质瘤多途径的关系提供了可能的方向。

3. WNT 信号在 GBM 中的发病机制

WNT 信号在胶质瘤的生物学行为中具有积极的促进作用, 但其具体作用机制, 至今尚无定论, 本文综述了 WNT 信号在 GBM 中致癌作用的实验证据, 可能与以下几种机制相关。

3.1. WNT 信号元件的表观遗传改变

表观遗传学方面, 通过沉默 WNT 通路的负效应可激活 WNT 信号, 并参与 GBM 的恶性行为。GBM 中常发生 WNT 通路抑制基因的表观遗传沉默, 包括 sFRPs (sFRP 1、SFRP 2、sFRP 4、sFRP 5), Dickkopf (DKK 1, DKK 3)和 Naked (NKD 1, NKD 2)启动子的甲基化。Roth 等[21]报道了 SFRP (可溶性卷曲相关蛋白)在胶质瘤细胞增殖和迁移中的作用, SFRP 的异位表达可减弱胶质瘤细胞的运动能力。据报道[22], 50% 的继发性 GBM 发现 DKK 1 启动子高度甲基化, DKK 通过与其共受体 LRP 结合, 作为 WNT 信号传导的拮抗剂。也有报道指出[23], 在原发性 GBM 中, SFRP1、SFRP2 和 NKD2 的甲基化发生率均超过 40%。这些研究表明, 在 GBM 中, WNT 信号元件的表观遗传改变可能导致了 WNT 通路的异常激活, 进而对胶质母细胞瘤的生长、分化、侵袭等生物学行为产生积极的影响作用。

3.2. WNT 信号在 GBM 干细胞(GSCs)中的转导作用

众所周知, 许多肿瘤的肿瘤干细胞(CSCs)是驱动肿瘤的发生和增殖的罪魁祸首, 而 WNT 信号在调节正常干细胞的分化及增殖中发挥不可或缺的作用。WNT 抑制因子 1 (WIF 1)可诱导细胞衰老, 从而阻碍肿瘤的生长和干细胞的生长[24]。按照这个思路或模型去研究 GBM, 许多研究结果支持 GSCs 是导致 GBM 恶性及对标准疗法的治疗抗药性和复发的关键细胞群的理论。

1) DePinho 等[25]在原代 GBM 标本和 GBM 细胞系染色体 20q11.21 中将多型性腺瘤基因样蛋白 2 (PLAGL 2)扩增出, PLAGL 2 作为胶质瘤的一种原癌基因, 赋予了胶质瘤干细胞样特征, 其在 GBM 细胞中的过表达导致 WNT 信号元件的上调, 包括 WNT 6、FZD 9 和 FZD 2。因此, PLAGL 2 可能通过激活典型的 WNT 信号而对 GBM 干细胞的维持和肿瘤细胞发育起重要作用。

2) GBM 被认为是由肿瘤干细胞(CSCs)亚群所驱动的, 这些细胞能够自我更新和再现肿瘤的异质性。Rheinbay 等[26]对 GSCs 的染色质状态与整个肿瘤进行了比较分析, 并确定了一组 GSCs 特有的发育转录因子(TFs)。他们还发现, 人类的一个 Achaete-scute 同源物(AS CL1)通过抑制负调节因子 DKK1 来激活 GSCs 中的 WNT 信号, ASCL1、WNT 信号转导和协同 TFs 之间的调节联系, 在 GBM 干细胞的维持和致瘤性中发挥重要作用。

3) 转录因子 FOXM 1 是多种器官癌细胞有丝分裂进程的主要调控因子。据报道[27], FOXM1 是 WNT 信号的一个下游组件, 其通过与 β -catenin 直接结合促进 β -catenin 核易位, FoxM 1- β -catenin 交互控制 WNT 目标基因的表达。还有研究报道[28], GSCs 中有大量的 FOXM 1, FOXM 1 在 GSCs 中与有丝分裂激酶

MELK 形成蛋白复合物, 导致 GSCs 中有丝分裂调控基因的增加, 促进 GBM 细胞的自我更新和化学抗药性。可见, 核 FOXM 1 的表达水平与核 β -catenin 在 GBM 患者标本中的表达水平相关。

4) Bartscherer 等[29] [30]发现 WNT 特异性分泌蛋白 EVI 参与人类细胞中 WNT 配体的分泌, 是 WNT 信号通路的核心元件之一。在胶质瘤中, EVI 强烈表达, 在该研究中作者通过消耗胶质瘤和胶质瘤衍生的干细胞样细胞中的 EVI 阻碍了细胞增殖、克隆生长和侵袭。

综上, 从众多 GBM 细胞标本检测结果来看, 可以认为 WNT 信号过表达与 GBM 的发生发展存在一定因果关系。

3.3. WNT 与其它信号通路的交叉串扰可能参与 GBM 的发生发展过程

3.3.1. 与 EGFR 信号通路交叉串扰

据报道[31], 表皮因子生长受体(EGFR)信号是 WNT 通路的上游调节因子, 表皮生长因子诱导的 ERK 2 上调导致 CK2a 磷酸化, 导致 β -catenin 进入细胞核, 形成 β -catenin/TCF/LEF 复合物。研究发现[32], 60% 的 GBM 患者出现 EGFR 扩增和过度激活, 在 GBM 中也观察到了几种激活突变, 其中最显著的是 EGFRvIII 突变, 并且已知这些突变有助于癌症的发展。这些发现强调了 EGFR 和 WNT 通路之间的相互作用在肿瘤发展中的重要性。

3.3.2. 与 MET 信号通路的信号串扰

众所周知, 肝细胞生长因子受体(MET)在肿瘤的生长、干细胞的维持和转移中起着至关重要的作用。在 GBM 中, 大约 30% 的 GBM 表现出 MET 的过度表达[33], MET 的表达水平与患者的生存率和恶性程度也相对应。MET 表达强度高与 GBM 患者 WHO 分级高、OS 和 PFS 短相关[34] [35] [36]。也有临床 GBM 标本分析[37]显示 MET 表达与侵袭性相关基因(MMP 2 和 MMP 9)和原癌基因(c-MYC、KRAS 和 JUN)呈正相关。Kim 等[38]发现, 通过加入 HGF 诱导的 β -catenin 核易位能够激活 MET 信号, 提示 MET 信号可能是 WNT 信号的上游调节器。可见, MET 信号通路与癌症中的 WNT 信号有关, 尽管 GBM 中的这种相互作用尚未被完全了解。

3.3.3. 与刺猬因子(SHH)信号通路的信号串扰

刺猬信号(Hedgehog)通路是动物发育的关键调控之一, 在所有的两侧对称动物中都有表达, Shh 信号是刺猬信号中的一种, 是细胞增殖和肿瘤发生的关键途径[39]。髓母细胞瘤的分子分类研究表明, SHH 和 WNT 是促进不同肿瘤亚群形成的重要信号通路[40]。在 GBM 中 SHH 通路的激活也有报道, GLI 1 能与 SFRP 1 启动子结合并增加 SFRP 1 mRNA 在 GBM 中的表达, SHH 信号对 WNT 信号具有抑制作用[41]。还有研究表明, 用化学抑制剂 Vismodegib 阻断 SHH 信号, 可导致细胞周期阻滞和凋亡, 并下调患者来源的 GBM 细胞 GLI 1 的表达[42]。但是在 GBM 中, SHH 信号与 WNT 信号的相互作用还有待进一步的研究。

4. WNT 信号在 GBM 侵袭性生长中的作用

肿瘤转移是导致死亡的主要因素。与其他实体肿瘤相比, GBM 很少转移到其他肿瘤。然而, GBM 肿瘤细胞广泛分布于邻近脑实质, 由于 GBM 的侵袭性和浸润性生长模式, 几乎不可能进行肿瘤的根治性切除。有学者[43]通过体内连续应用高度侵袭性的 U87R4 细胞及非侵袭性但增殖的 U87L4 细胞移植试验丰富了高侵袭性 GBM 细胞群体, 并对这些群体的 mRNA 表达谱进行了分析, 发现 FZD 4 是 WNT 信号家族的成员之一, 并且是 WNT 的阳性调节因子, 它控制着胶质瘤干细胞的干性和侵袭性, 提示了 WNT 信号激活在 GBM 侵袭性中的作用, 它可能是 GBM 复发和预后不良的主要原因。

WNT5A 还通过激活 β -catenin 非依赖性途径, 诱导 GBM 细胞迁移, WNT5A 基因的敲除对胶质瘤细胞的迁移能力有明显的抑制作用[44]。与此相一致的是, 重组 WNT5A 蛋白的表达通过增加金属蛋白酶 2 (MMP 2) 的活性来刺激 GBM 细胞的迁移。使用 WNT 2 和 FZD 2 等其他 WNT 调节器也进行了类似的观察[45], 这些发现共同表明 WNT 信号在 GBM 侵袭中起着关键作用, 这为靶向 WNT 信号作为一种潜在有效的抗 GBM 治疗方法提供了理论依据。

5. WNT 信号在 GBM 中的靶向治疗作用

以上研究表明, WNT 靶向治疗可能为 GBM 的治疗带来新突破。然而, 应用于临床上治疗 GBM 的 WNT 抑制剂知之甚少。一些针对 WNT 信号的药物已经或正在开发用于临床试验。这些药物大致可分为三类: 1) 非甾体抗炎药; 2) 小分子化学抑制剂; 3) 针对不同 WNT 通路成分的治疗性抗体。其中, 非甾体类抗炎药(NSAID)在临床研究中被认为是潜在的治疗性 WNT 抑制剂, 其可降低核仁 β -catenin 水平并诱导其降解[46], 如舒林酸、塞来昔布可降低 β -catenin 水平, 进而抑制 β -catenin/TCF/LEF 复合物的转录活性。阿司匹林可通过降低 β -catenin/TCF 转录来抑制胶质瘤细胞增殖和侵袭, 阻滞胶质瘤细胞 G0/G1 周期, 降低 β -catenin/TCF 活性, 减少肿瘤侵袭和生长[47]。小分子化学抑制剂及针对不同 WNT 通路成分的治疗性抗体如表 1。

Table 1. Wnt signaling pathway related targeted drugs

表 1. WNT 信号通路相关靶向药物

研究对象	类型	靶向目标	肿瘤类型	详细说明	参考文献
SEN 461	小分子抑制剂	AXIN	GBM	SEN 461 保护轴突降解, 导致 β -catenin 丢失	[48]
XAV 939	小分子抑制剂	Tankyrase	GBM	XAV 939 抑制 TNK 降解, 提高轴突稳定性	[49]
FJ9	小分子抑制剂	FZD 7	肺癌	FJ 9 抑制典型的 WNT 信号, 中断 FZD 7 与 DVL 之间的相互作用。	[50]
		WNT1	肺癌	抗 WNT-1 对肺癌细胞体外和体内生长的抑制作用	[51]
WNT 单克隆抗体	单克隆抗体	WNT2	(恶性)黑素瘤	WNT2 单克隆抗体在体外/体内增殖和 WNT 信号激活中抑制, 从而诱导细胞凋亡。	[52]
		Foxy-5	小鼠乳腺癌	Foxy-5 抑制小鼠乳腺细胞系的转移能力	[53]
WNT 生产抑制剂	小分子抑制剂	Porcupine	结肠直肠癌	Iwps 是一种 PORCN 抑制剂, 阻止 WNT 配体的棕榈酰化。	[54]

6. 展望

WNT 信号在多个层面参与了 GBM 的病理过程, 包括肿瘤的发生、干细胞状态的维持及肿瘤细胞的侵袭生长等。每一个过程都可能为 GBM 的治疗提供潜在的靶点。近年来在 GBM 靶向药物相关的研究逐渐走进学者的视线, 这些药物试验在临床前模型中能有效地抑制 WNT 的激活, 这可以进一步积累支持 WNT 在 GBM 中重要作用的数据, 增加 WNT 抑制作为治疗 GBM 的一种方法的可行性。相信随着研究的进一步增多和深入, WNT 信号在胶质瘤中的作用机制会被逐渐明确, 并且能在 GBM 的治疗中提供新的突破。

基金项目

青海省卫健委科研指导性计划项目(NO: 2018-wjzdx-01)。

参考文献

- [1] Ostrom Quinn, T., Gittleman, H., Liao, P., Rouse, C., Chen, Y., Dowling, J., Wolinsky, Y., Kruchko, C. and Barnholtz-Sloan, J. (2014) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncology*, **16**, iv1-iv63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223>
- [2] Hossein, S.S., Mahtab, Z., Marzieh, L., Majid, G.-M., Ahmad, G., Zarei, J.H., Reza, S.H. and Amirhossein, S. (2019) Therapeutic Potential of Curcumin in the Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Current Pharmaceutical Design*, **25**, 333-342. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190313123704>
- [3] Zhang, J., Huang, K., Shi, Z., Zou, J., Wang, Y., Jia, Z., Zhang, A., Han, L., Yue, X., Liu, N., Jiang, T., You, Y., Pu, P. and Kang, C. (2011) High β -catenin/Tcf-4 Activity Confers Glioma Progression via Direct Regulation of AKT2 Gene Expression. *Neuro-Oncology*, **13**, 600-609. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor034>
- [4] Mazurek, A., Luo, W., Krasnitz, A., Hicks, J., Scott, P.R. and Bruce, S. (2012) DDX5 Regulates DNA Replication and Is Required for Cell Proliferation in a Subset of Breast Cancer Cells. *Cancer Discovery*, **2**, 812-825. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0116>
- [5] Sarkar, M., Khare, V., Guturi, K.K.N., Das, N. and Ghosh, M.K. (2015) The DEAD Box Protein p68: A Crucial Regulator of AKT/FOXO3a Signaling Axis in Oncogenesis. *Oncogene*, **34**, 5843-5856. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.42>
- [6] Clarke, J., Penas, C., Pastori, C., Komotar, R.J., Bregy, A., Shah, A.H., Wahlestedt, C. and Ayad, N.G. (2013) Epigenetic Pathways and Glioblastoma Treatment. *Epigenetics*, **8**, 785-795. <https://doi.org/10.4161/epi.25440>
- [7] Rossi, M., Magnoni, L., Miracco, C., Mori, E., Tosi, P., Pirtoli, L., Tini, P., Oliveri, G., Cosci, E. and Bakker, A. (2011) β -Catenin and Gli1 Are Prognostic Markers in Glioblastoma. *Cancer Biology & Therapy*, **11**, 753-761. <https://doi.org/10.4161/cbt.11.8.14894>
- [8] Furukawa, K., Kumon, Y., Harada, H., Kohno, S., Nagato, S., Teraoka, M., Fujiwara, S., Nakagawa, K., Hamada, K. and Ohnishi, T. (2006) PTEN Gene Transfer Suppresses the Invasive Potential of Human Malignant gliomas by Regulating Cell Invasion-Related Molecules. *International Journal of Oncology*, **29**, 73-81.
- [9] Schmelzle, T. and Hall, M.N. (2000) TOR, a Central Controller of Cell Growth. *Cell*, **103**, 253-262. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00117-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00117-3)
- [10] Neshat, M.S., Mellinshoff, I.K., Tran, C., Stiles, B., Thomas, G., Petersen, R., Frost, P., Gibbons, J.J., Wu, H. and Sawyers, C.L. (2001) Enhanced Sensitivity of PTEN-Deficient Tumors to Inhibition of FRAP/mTOR. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 10314-10319. <https://doi.org/10.1073/pnas.171076798>
- [11] Georger, B., Kerr, K., Tang, C.B., Fung, K.M., Powell, B., Sutton, L.N., Phillips, P.C. and Janss, A.J. (2001) Antitumor Activity of the Rapamycin Analog CCI-779 in Human Primitive Neuroectodermal Tumor/Medulloblastoma Models as Single Agent and in Combination Chemotherapy. *Cancer Research*, **61**, 1527-1532.
- [12] Chen, Q., Weng, H.-Y., Tang, X.-P., Lin, Y., Yuan, Y., Li, Q., Tang, Z., Wu, H.-B., Yang, S., Li, Y., Zhao, X.-L., Fu, W.-J., Niu, Q., Feng, H., Zhang, X., Wang, Y., Bian, X.-W. and Yao, X.-H. (2019) ARL4C Stabilized by AKT/mTOR Pathway Promotes the Invasion of PTEN-Deficient Primary Human Glioblastoma. *The Journal of Pathology*, **247**, 266-278. <https://doi.org/10.1002/path.5189>
- [13] Zhang, W.-B., Wang, Z., Shu, F., Jin, Y.-H., Liu, H.-Y., Wang, Q.-J. and Yong, Y. (2010) Activation of AMP-Activated Protein Kinase by Temozolomide Contributes to Apoptosis in Glioblastoma Cells via p53 Activation and mTORC1 Inhibition. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 404061-40471. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.164046>
- [14] Bi, Y., Li, H., Yi, D., Sun, Y., Bai, Y., Zhong, S., Song, Y., Zhao, G. and Chen, Y. (2018) Cordycepin Augments the Chemosensitivity of Human Glioma Cells to Temozolomide by Activating AMPK and Inhibiting the AKT Signaling Pathway. *Molecular pharmaceutics*, **15**, 4912-4925. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00551>
- [15] Lan, L., Wang, W., Huang, Y., Bu, X. and Zhao, C. (2019) Roles of Wnt7a in Embryo Development, Tissue Homeostasis, And Human Diseases. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 18588-18598. <https://doi.org/10.2210/pdb3ifq/pdb>
- [16] Choi, H.-J., Gross, J.C., Pokutta, S. and Weis, W.I. (2009) Interactions of Plakoglobin and Beta-Catenin with Desmosomal Cadherins: Basis of Selective Exclusion of Alpha- and Beta-Catenin from Desmosomes. *The Journal of Biological Chemistry*, **284**, 31776-31778. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.047928>
- [17] Coyle-Rink, J., Del Valle, L., Sweet, T., Khalili, K. and Amini, S. (2002) Developmental Expression of Wnt Signaling Factors in Mouse Brain. *Cancer Biology & Therapy*, **1**, 640-645. <https://doi.org/10.4161/cbt.313>

- [18] Shao, Y., Zheng, Q., Wang, W., Xin, N., Song, X. and Zhao, C. (2016) Biological Functions of Macrophage-Derived Wnt5a, and Its Roles in Human Diseases. *Oncotarget*, **7**, 67674-67684. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11874>
- [19] Wang, L., Wang, X. and Jiang, X. (2019) miR-127 Suppresses Gastric Cancer Cell Migration and Invasion via Targeting Wnt7a. *Oncology Letters*, **17**, 3219-3226. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9955>
- [20] Xu, A., Yang, H., Gao, K., Zhan, Z., Song, Z., Huang, T. and Song, Y. (2020) Expression Profiles and Prognostic Significance of WNT Family Members in Glioma via Bioinformatic Analysis. *Bioscience Reports*, **40**, Article ID: BSR20194255. <https://doi.org/10.1042/BSR20194255>
- [21] Roth, W., Wild-Bode, C., Platten, M., Grimmel, C., Melkonyan, H.S., Dichgans, J. and Weller, M. (2000) Secreted Frizzled-Related Proteins Inhibit Motility and Promote Growth of Human Malignant Glioma Cells. *Oncogene*, **19**, 4210-4220. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203783>
- [22] Schiefer, L., Visweswaran, M., Perumal, V., Arfuso, F., Groth, D., Newsholme, P., Warriar, S. and Dharmarajan, A. (2014) Epigenetic Regulation of the Secreted Frizzled-Related Protein Family in Human Glioblastoma Multiforme. *Cancer Gene Therapy*, **21**, 297-303. <https://doi.org/10.1038/cgt.2014.30>
- [23] Götze, S., Wolter, M., Reifenberger, G., Müller, O. and Sievers, S. (2010) Frequent Promoter Hypermethylation of Wnt Pathway Inhibitor Genes in Malignant Astrocytic Gliomas. *International Journal of Cancer*, **126**, 2584-2593. <https://doi.org/10.1002/ijc.24981>
- [24] Ramachandran, I., Ganapathy, V., Gillies, E., Fonseca, I., Sureban, S.M., Houchen, C.W., Reis, A. and Queimado, L. (2014) Wnt Inhibitory Factor 1 Suppresses Cancer Stemness and Induces Cellular Senescence. *Cell Death & Disease*, **5**, e1246. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.219>
- [25] Zheng, H., Ying, H., Wiedemeyer, R., Yan, H., Quayle, S.N., Ivanova, E., V., Paik, J.-H., Zhang, H., Xiao, Y., Perry, S.R., Hu, J., Vinjamoori, A., Gan, B., Sahin, E., Chheda, M.G., Brennan, C., Y. Wang, A., Hahn, W.C., Chin, L. and DePinho, R.A. (2010) PLAGL2 Regulates Wnt Signaling to Impede Differentiation in Neural Stem Cells and Gliomas. *Cancer Cell*, **17**, 497-509. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.03.020>
- [26] Rheinbay, E., Suvà, M.L., Gillespie, S.M., Wakimoto, H., Patel, A.P., Shahid, M., Oksuz, O., Rabkin, S.D., Martuza, R.L., Rivera, M.N., Louis, D.N., Kasif, S., Chi, A.S. and Bernstein, B.E. (2013) An Aberrant Transcription Factor Network Essential for Wnt Signaling and Stem Cell Maintenance in Glioblastoma. *Cell Reports*, **3**, 1567-1579. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.04.021>
- [27] Zhang, N., Wei, P., Gong, A., Chiu, W.-T., Lee, H.-T., Colman, H., Huang, H., Xue, J., Liu, M., Wang, Y., Sawaya, R., Xie, K., Alfred Yung, W.K., Medema, R.H., He, X. and Huang, S. (2011) FoxM1 Promotes β -Catenin Nuclear Localization and Controls Wnt Target-Gene Expression and Glioma Tumorigenesis. *Cancer Cell*, **20**, 427-442. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.08.016>
- [28] Joshi, K., Banasavadi-Siddegowda, Y., Mo, X., Kim, S.-H., Mao, P., Kig, C., Nardini, D., Sobol Robert, W., Chow Lionel, M.L., Kornblum, H.I., Waclaw, R., Beullens, M. and Nakano, I. (2013) MELK-Dependent FOXM1 Phosphorylation Is Essential for Proliferation of Glioma Stem Cells. *Stem Cells*, **31**, 1051-1063. <https://doi.org/10.1002/stem.1358>
- [29] Kerstin, B., Nadège, P., Dierk, I. and Michael, B. (2006) Secretion of Wnt Ligands Requires Evi, a Conserved Transmembrane Protein. *Cell*, **125**, 523-533. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.04.009>
- [30] Augustin, I., Goidts, V., Bongers, A., Kerr, G., Vollert, G., Radlwimmer, B., Hartmann, C., Herold-Mende, C., Reifenberger, G., von Deimling, A. and Boutros, M. (2012) The Wnt Secretion Protein Evi/Gpr177 Promotes Glioma Tumorigenesis. *Cancer Research*, **72**, 3240. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2012-3240>
- [31] Ji, H., Wang, J., Nika, H., Hawke, D., Keezer, S., Ge, Q., Fang, B., Fang, X., Fang, D., Litchfield, D.W., Aldape, K. and Lu, Z. (2009) EGF-Induced ERK Activation Promotes CK2-Mediated Disassociation of Alpha-Catenin from Beta-Catenin and Transactivation of Beta-Catenin. *Molecular Cell*, **36**, 547-559. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.09.034>
- [32] Huang, P.H., Xu, A.M. and White, F.M. (2009) Oncogenic EGFR Signaling Networks in Glioma. *Science Signaling*, **2**, re6. <https://doi.org/10.1126/scisignal.287re6>
- [33] Qian, X., Bradley, R., Liang, K., Koeman, J., Ascierio, M.L., Worschech, A., De Giorgi, V., Wang, E., Kefene, L., Su, Y., Essenburg, C., Kaufman, D.W., DeKoning, T., Enter, M.A., O'Rourke, T.J., Marincola, F.M. and Vande Woude, G.F. (2012) Hepatocyte Growth Factor (HGF) Autocrine Activation Predicts Sensitivity to MET Inhibition in Glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, 570-575. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119059109>
- [34] Stine Asferg, P., Rikke Hedegaard, D., Simon Kjær, H., Munthe Sune, K.A., Michael Tveden, G., Helle, W., Tine, R., Christoph Patrick, B., Steinbjørn, H. and Bjarne Winther, K. (2015) High Levels of c-Met Is Associated with Poor Prognosis in Glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, **122**, 517-527. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1723-3>
- [35] Liu, W., Fu, Y., Xu, S., Ding, F., Zhao, G., Zhang, K., Du, C., Pang, B. and Pang, Q. (2011) c-Met Expression Is As-

- sociated with Time to Recurrence in Patients with Glioblastoma Multiforme. *Journal of Clinical Neuroscience*, **18**, 119-121. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.05.010>
- [36] Olmez, O.F., Cubukcu, E., Evrensel, T., Kurt, M., Avci, N., Tolunay, S., Bekar, A., Deligonul, A., Hartavi, M., Alkis, N. and Manavoglu, O. (2014) The Immunohistochemical Expression of c-Met Is an Independent Predictor of Survival in Patients with Glioblastoma Multiforme. *Clinical and Translational Oncology*, **16**, 173-177. <https://doi.org/10.1007/s12094-013-1059-4>
- [37] Louis, D.N. (2006) Molecular Pathology of Malignant Gliomas. *Annual Review of Pathology*, **1**, 97-117. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100043>
- [38] Kim, K.H., Seol, H.J., Kim, E.H., Rhee, J., Jin, H.J., Lee, Y., Joo, K.M., Lee, J. and Nam, D.-H. (2013) Wnt/ β -Catenin Signaling Is a Key Downstream Mediator of MET Signaling in Glioblastoma Stem Cells. *Neuro-Oncology*, **15**, 161-171. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos299>
- [39] Pasca di Magliano, M. and Hebrok, M. (2003) Hedgehog Signalling in Cancer Formation and Maintenance. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 903-911. <https://doi.org/10.1038/nrc1229>
- [40] Northcott, P.A., Korshunov, A., Witt, H., Hielscher, T., Eberhart, C.G., Mack, S., Bouffet, E., Clifford, S.C., Hawkins, C.E., French, P., Rutka, J.T., Pfister, S. and Taylor, M.D. (2011) Medulloblastoma Comprises Four Distinct Molecular variants. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1408-1414. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4324>
- [41] Zinke, J., Schneider, F.T., Harter, P.N., Thom, S., Ziegler, N., Toftgård, R., Plate, K.H. and Liebner, S. (2015) β -Catenin-Gli1 Interaction Regulates Proliferation and Tumor Growth in Medulloblastoma. *Molecular Cancer*, **14**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0294-4>
- [42] Chandra, V., Das, T., Gulati, P., Biswas, N.K., Rote, S., Chatterjee, U., Ghosh, S.N., Deb, S., Saha, S.K., Chowdhury, A.K., Ghosh, S., Rudin, C.M., Mukherjee, A., Basu, A. and Dhara, S. (2015) Hedgehog Signaling Pathway Is Active in GBM with GLI1 mRNA Expression Showing a Single Continuous Distribution Rather than Discrete High/Low Clusters. *PLoS ONE*, **10**, e0116390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116390>
- [43] Jin, X., Jeon, H.-Y., Joo, K.M., Kim, J.-K., Jin, J., Kim, S.H., Kang, B.G., Beck, S., Lee, S.J., Kim, J.K., Park, A.-K., Park, W.-Y., Choi, Y.-J., Nam, D.-H. and Kim, H. (2011) Frizzled 4 Regulates Stemness and Invasiveness of Migrating Glioma Cells Established by Serial Intracranial Transplantation. *Cancer Research*, **71**, 3066-3075. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1495>
- [44] Kamino, M., Kishida, M., Kibe, T., Ikoma, K., Iijima, M., Hirano, H., Tokudome, M., Chen, L., Koriyama, C., Yamada, K., Arita, K. and Kishida, S. (2011) Wnt-5a Signaling Is Correlated with Infiltrative Activity in Human Glioma by Inducing Cellular Migration and MMP-2. *Cancer Science*, **102**, 540-548. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01815.x>
- [45] Pu, P., Zhang, Z., Kang, C., Jiang, R., Jia, Z., Wang, G. and Jiang, H. (2009) Downregulation of Wnt2 and β -Catenin by siRNA Suppresses Malignant Glioma Cell Growth. *Cancer Gene Therapy*, **16**, 351-361. <https://doi.org/10.1038/cgt.2008.78>
- [46] Gurpinar, E., Grizzle, W.E. and Piazza, G.A. (2014) NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how? *Clinical cancer research*, **20**, 1104-1113. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1573>
- [47] Lan, F., Xiao, Y., Han, L., Shi, Z., Yang, Y., Pu, P., Yao, Z. and Kang, C. (2012) Genome-Wide Identification of TCF7L2/TCF4 Target miRNAs Reveals a Role for miR-21 in Wnt-Driven Epithelial Cancer. *International Journal of Oncology*, **40**, 519-526. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1215>
- [48] Sareddy, G.R., Kesanakurti, D., Kirti, P.B. and Babu, P.P. (2013) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Diclofenac and Celecoxib Attenuates Wnt/ β -Catenin/Tcf Signaling Pathway in Human Glioblastoma Cells. *Neurochemical Research*, **38**, 2313-2322. <https://doi.org/10.1007/s11064-013-1142-9>
- [49] Kim, Y., Kim, K.H., Lee, J., Lee, Y.-A., Kim, M., Lee, S.J., Park, K., Yang, H., Jin, J., Joo, K.M., Lee, J. and Nam, D.-H. (2012) Wnt Activation Is Implicated in Glioblastoma Radioresistance. *Cancer Research*, **72**, 3458. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2012-3458>
- [50] Fujii, N., You, L., Xu, Z., Uematsu, K., Shan, J., He, B., Mikami, I., Edmondson, L.R., Neale, G., Zheng, J., Kiplin, G.R. and Jablons, D.M. (2007) An Antagonist of Dishevelled Protein-Protein Interaction Suppresses Beta-Catenin-Dependent Tumor Cell Growth. *Cancer Research*, **67**, 573-579. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2726>
- [51] He, B., You, L., Uematsu, K., Xu, Z., Lee, A.Y., Matsangou, M., McCormick, F. and Jablons, D.M. (2004) A Monoclonal Antibody against Wnt-1 Induces Apoptosis in Human Cancer Cells. *Neoplasia*, **6**, 7-14. [https://doi.org/10.1016/S1476-5586\(04\)80048-4](https://doi.org/10.1016/S1476-5586(04)80048-4)
- [52] You, L., He, B., Xu, Z., Uematsu, K., Mazieres, J., Fujii, N., Mikami, I., Reguart, N., McIntosh, J.K., Kashani-Sabet, M., McCormick, F. and Jablons, D.M. (2004) An Anti-Wnt-2 Monoclonal Antibody Induces Apoptosis in Malignant Melanoma Cells and Inhibits Tumor Growth. *Cancer Research*, **64**, 5385-5389.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1227>

- [53] Säfholm, A., Tuomela, J., Rosenkvist, J., Dejmek, J., Härkönen, P. and Andersson, T. (2008) The Wnt-5a-Derived Hexapeptide Foxy-5 Inhibits Breast Cancer Metastasis *in Vivo* by Targeting Cell Motility. *Clinical Cancer Research*, **14**, 6556-6563. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0711>
- [54] Chen, B., Dodge, M.E., Tang, W., Lu, J., Ma, Z., Fan, C.-W., Wei, S., Hao, W., Kilgore, J., Williams, N.S., Roth, M.G., Amatruda, J.F., Chen, C. and Lum, L. (2009) Small Molecule-Mediated Disruption of Wnt-Dependent Signaling in Tissue Regeneration and Cancer. *Nature Chemical Biology*, **5**, 100-107. <https://doi.org/10.1038/nchembio.137>