

经典Wnt通路与胶质瘤

苏瑜¹, 靳峰²

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月3日; 录用日期: 2023年2月28日; 发布日期: 2023年3月6日

摘要

脑胶质瘤(glioma)源于胶质细胞的胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤。由于中国的胶质瘤患者预后差, 死亡率高, 在人群中进行有效的胶质瘤筛查和危险因素研究是实现早期诊断和治疗的有效手段。胶质瘤细胞中经典的Wnt通路的异常激活使Wnt/ β 相关蛋白通路被用作精确治疗胶质瘤的目标。经典的Wnt通路是调控胶质瘤细胞增殖和凋亡的关键通路, 也是调控胶质瘤发病机制的重要通路。因此, 研究经典的Wnt通路在胶质瘤中的机制对该疾病的诊断、治疗和预后具有重要的临床意义。

关键词

胶质瘤, 经典Wnt通路, β -连环蛋白, 卷曲蛋白, 低密度脂蛋白受体相关蛋白

Canonical Wnt Pathway and Glioma

Yu Su¹, Feng Jin²

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 3rd, 2023; accepted: Feb. 28th, 2023; published: Mar. 6th, 2023

Abstract

Gliomas derived from glial cells are the most common primary tumours of the central nervous system. Due to the poor prognosis and high mortality rate of glioma patients in China, effective glioma screening and risk factor studies in the population are an effective means to achieve early diagnosis and treatment. Aberrant activation of the classical Wnt pathway in glioma cells has led to the use of the Wnt/ β -related protein pathway as a target for the precise treatment of gliomas. The classical Wnt pathway is a key pathway in the regulation of glioma cell proliferation and apoptosis, and an important pathway in the regulation of glioma pathogenesis. Therefore, study-

ing the mechanisms of the classical Wnt pathway in glioma has important clinical significance for the diagnosis, treatment and prognosis of this disease.

Keywords

Glioma, Canonical Wnt Pathway, β -Catenin, FZD, Lrp

Copyright © 2023 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

脑胶质瘤(glioma)源于胶质细胞的胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤[1]。世界卫生组织(WHO)将胶质瘤按照 I-IV 级进行分类。虽然低等级胶质瘤(I 级和 II 级)患者在手术后有数年总生存时间,但高等级胶质瘤(III 级和 IV 级)患者在手术后结合放疗和其他复杂的治疗,总生存时间仍然很低,尤其是大多数恶性胶质母细胞瘤(GBM)的 1 年生存率为 40.6%, GBM 的五年生存率仅为 5.6% [2] [3]。鉴于中国胶质瘤预后差,死亡率高,对胶质瘤进行有效的筛查和研究危险因素是早期诊断和治疗的有效手段[4]。以前的研究[5]表明,经典的 Wnt 信号通路在胶质瘤细胞中被异常激活,使得 Wnt/ β -catenin 信号通路可以作为胶质瘤精准治疗的目标。在下文中,我们将讨论经典的 Wnt 信号通路在胶质瘤发展中的作用并提供一个概述。

Wnt 信号通路是一个高度保守的生长因子家族的信号通路,也是细胞间信号传导的关键通路之一,它通过调节 β -catenin,导致靶基因的激活来调节各种生物体的生长和发育过程。它分为四个不同的途径,即 Wnt/ β -catenin 途径、Wnt/ Ca^{2+} 途径、Wnt/蛋白激酶 A 途径和 Wnt/平面细胞极性途径。

Wnt/ β -catenin 信号通路是一条经典的 Wnt 信号通路[6] [7],它通过 β -catenin 在细胞质中的积累发挥作用,对胚胎发育、干细胞分化和自我更新至关重要[8]。在非经典的 Wnt 信号通路中,Wnt/ β -catenin 被磷酸化、泛素化,然后被 GSK3 β -CK1 α -Axin-APC 复合体(由糖原合成酶 3 β 或 GSK3 β 、酪蛋白激酶 1 α 或 CK1 α 、肿瘤抑制因子 Axin 和泛素蛋白体系统或 APC 组成)降解。然而,在激活经典的 Wnt 信号通路后,Wnt 配体与其细胞表面同源受体 frizzled (FZD)和 LDL 受体相关的共受体蛋白 5/6 (Lrp5/6)结合,形成 Fz-LRP6 复合物,吸引 Dvl 和 Axin 结合到质膜。在细胞质中积累到一定水平后, β -catenin 被转运到细胞核中,与 T 细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)家族的转录因子相互作用,形成一个复合物,调节靶基因的表达[9]。

以前的研究[10]表明,Wnt/ β -catenin 途径与胶质瘤的发展和进展密切相关。尤其是,经典的 Wnt 信号通路在调节胶质瘤细胞的增殖、分化、凋亡和侵袭方面起着生物学作用。

2. 经典 Wnt 信号通路与胶质瘤的发生发展

2.1. Wnt 蛋白与胶质瘤的发生发展

Wnt 是一种糖蛋白,其 N 端分泌的信号肽在调节发育过程和成人组织的平衡中起着重要作用。Wnt 配体是独特的,可以激活不同的受体介导的信号通路。目前,已经确定了七个 Wnt 蛋白(Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3a、Wnt4、Wnt8 和 Wnt10b)在 Wnt/ β -catenin 信号传导途径中发挥作用[11]。现在已经证明胶质瘤细胞中存在多种 Wnt 配体和受体的表达。此外,研究[12]表明,与正常脑组织相比,反义 RNA ST7 1

(ST7-AS1)在胶质瘤组织和细胞中的表达减少。p53 在 U251 胶质瘤细胞中转录 ST7-AS1 启动子。靶向明显抑制了细胞迁移、入侵和增殖,促进了细胞凋亡。在转录后水平, ST7-AS1 直接与下调的肽丁蛋白 1 (PTBP1)结合。通过减少 PTBP1 的表达, ST7-AS1 的过量表达通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导抑制了胶质瘤的进展。上述研究证实, Wnt 蛋白与胶质瘤显著相关,因此针对信号通路上游的 Wnt 蛋白,从而阻断与下游 β -catenin 信号通路相关的因素,可以抑制胶质瘤的进展。

2.2. β -连环蛋白与胶质瘤的发生发展

β -连环蛋白(β -catenin)是经典的 Wnt 信号通路中的一个关键信号因子,在细胞中通常维持在低水平。最近的研究[13]表明,它在细胞增殖、分化和凋亡中起着重要的调节作用,其异常激活与肿瘤浸润和转移以及肿瘤细胞的免疫逃逸有关。最近的一项研究[14]表明,在小鼠中抑制 β -catenin 的表达能有效地抑制胶质瘤的生长。与正常脑组织相比,胶质瘤细胞中核 β -catenin、细胞周期蛋白 D1 和 c-Myc 的表达明显增加,随后诱导胶质瘤细胞凋亡和细胞周期停止[12]。因此, β -catenin 是经典 Wnt 信号通路的一个重要信号分子,影响胶质瘤细胞增殖和分化的功能;但是,迄今为止的研究仍处于理论阶段,需要通过深入研究加以证实。

2.3. Wnt 受体蛋白与胶质瘤

Wnt 受体蛋白包括 Frizzled 家族卷曲蛋白(Frizzled, FZD)和低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor related protein, Lrp)。FZD 和 Lrp5/6 作为 Wnt 蛋白的共同受体,被分泌的 Dkk (Dickkopf) 家族蛋白所拮抗,导致分泌蛋白对 Lrp5/6 具有高亲和力,从而抑制了 Wnt 信号通路相关因子的作用,对肿瘤的发展产生抑制作用[15]。现有的研究涉及到利用经典的 Wnt 信号通路治疗胶质瘤的可能性,但这方面的有效数据还缺乏,仍需要大量证据来证实 Wnt 受体蛋白在胶质瘤发病机制中的作用。

3. 经典 Wnt 信号通路与胶质瘤细胞凋亡

胶质瘤细胞的特点是过度增殖和无情地侵入并大量浸润脑实质。尽管多模式治疗取得了进展,其中包括手术切除、放疗和辅助化疗的组合。胶质瘤的预后仍然不佳,中位生存期为 12~14 个月。胶质瘤干细胞起源于胶质瘤细胞的一个亚群,也被称为胶质瘤启动细胞。胶质瘤干细胞具有许多与神经干细胞相似的特征,包括自我更新和多能性,这导致了 GBM 的复发和对化疗和放疗的抵抗[16]。在一项研究中[17],删除 Pygopus 2 (Pygo2)被证明可以有效地抑制 Wnt 信号对胶质瘤进展的影响。Wnt3a 是一种致癌蛋白,通过调节 Wnt3a 促进胶质瘤细胞在体外和体内的增殖、迁移和抗化疗。它通过 upWnt/ β -catenin 途径在体外和体内促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和化疗抗性[18]。

4. 胶质瘤中经典 Wnt 信号通路的治疗靶向性

最近, Wnt/ β -catenin 信号系统在胶质瘤的治疗中受到了很多关注。研究[19]表明, Wnt/ β -catenin 信号的构成性激活通常在恶性胶质瘤中增加,这些变化介导了各种致瘤过程,如细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成。wnt/ β -catenin 信号传导与胶质瘤的发展有关,并对胶质瘤患者的临床恶性程度和预后做出了贡献[20]。因此,调控 Wnt/ β -catenin 的信号活动可能是干预胶质瘤肿瘤发生的一种新方法。

以前的研究表明,各种药物可以通过调节经典 Wnt 信号通路来控制胶质瘤的发展,使经典 Wnt 信号通路成为胶质瘤的潜在治疗目标。然而,由于这一途径调节器官的发育,其抑制的副作用需要进一步研究。

5. 小结与展望

经典的 Wnt 信号通路是胶质瘤研究中最经常研究的机制之一,其机制仍然不清楚。经典的 Wnt 信号

通路可以调节胶质瘤细胞的发育、凋亡和治疗效果, 相关的 Wnt 信号通路蛋白(包括 Wnt 蛋白、 β -链接蛋白、Wnt 受体蛋白 FZD、Lrp 等)在胶质瘤发病机制中发挥着重要作用[21] [22]。

通过关注经典的 Wnt 信号通路, 调控其信号通路, 从而改变该通路蛋白的表达水平, 最终影响 Wnt 信号通路调控的生物效应, 为胶质瘤的靶向治疗提供了新的理论方向。目前, 胶质瘤的发病机制仍不清楚, 许多具体的调节机制仍在实验和研究中。例如, Wnt 信号通路中的分子调控机制与胶质瘤发病机制之间的关系需要进一步研究; 非经典的 Wnt 信号通路在胶质瘤中的作用仍不清楚, 也没有得到完全证实。此外, Wnt 信号通路调节胶质瘤干细胞的分化和表达, 有助于胶质瘤的形成。鉴于胶质瘤的发病机制复杂多样, 未来的研究应进一步阐明 Wnt 信号通路影响胶质瘤发展的具体机制, 以便为胶质瘤的早期诊断、临床治疗和监测制定实用的解决方案。

参考文献

- [1] Zeng, Y., Que, T., Lin, J., *et al.* (2019) Oncogenic ZEB2/miR-637/HMGA1 Signaling Axis Targeting Vimentin Promotes the Malignant Phenotype of Glioma. *Nucleic Acids*, **23**, 769-782. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.12.029>
- [2] Zanders, E.D., Svensson, F. and Bailey, D.S. (2019) Therapy for Glioblastoma: Is It Working? *Drug Discovery Today*, **24**, 1193-1201. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.008>
- [3] 陈谦学. 胶质母细胞瘤诊疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(11): 1103-1106.
- [4] Diaz, M., Jo, J., Smolkin, M., Ratcliffe, S.J. and Schiff, D. (2021) Risk of Venous Thromboembolism in Grade II-IV Gliomas as a Function of Molecular Subtype. *Neurology*, **96**, e1063-e1069. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011414>
- [5] Tabnak, P., Mafakheri, A., Haji Emsailpoor, Z., Kazemi, T. and Shekari, N. (2021) Regulatory Interplay between miRNAs and WNT Pathway in Glioma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **143**, Article ID: 112187. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112187>
- [6] Aman, A.J., Fulbright, A.N. and Parichy, D.M. (2018) Wnt/ β -Catenin Regulates an Ancient Signaling Network during Zebrafish Scale Development. *eLife*, **7**, e37001. <https://doi.org/10.7554/eLife.37001>
- [7] Steinhart, Z. and Angers, S. (2018) Wnt Signaling in Development and Tissue Homeostasis. *Development*, **145**, dev146589. <https://doi.org/10.1242/dev.146589>
- [8] Nusse, R. and Clevers, H. (2017) Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*, **169**, 985-999. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>
- [9] Clevers, H. and Nusse, R. (2012) Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease. *Cell*, **149**, 1192-1205. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012>
- [10] Zhang, J., Cai, H., Sun, L., Zhan, P., Chen, M., Zhang, F., Ran, Y. and Wan, J. (2018) LGR5, a Novel Functional Glioma Stem Cell Marker, Promotes EMT by Activating the Wnt/ β -Catenin Pathway and Predicts Poor Survival of Glioma Patients. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0864-6>
- [11] Hayat, R., Manzoor, M. and Hussain, A. (2022) Wnt Signaling Pathway: A Comprehensive Review. *Cell Biology International*, **46**, 863-877. <https://doi.org/10.1002/cbin.11797>
- [12] Sheng, J., He, X., Yu, W., Chen, Y., Long, Y., Wang, K., Zhu, S. and Liu, Q. (2021) P53-Targeted lncRNA ST7-AS1 Acts as a Tumour Suppressor by Interacting with PTBP1 to Suppress the Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway in Glioma. *Cancer Letters*, **503**, 54-68. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.12.039>
- [13] Wang, Z., Li, Z. and Ji, H. (2021) Direct Targeting of β -Catenin in the Wnt Signaling Pathway: Current Progress and Perspectives. *Medicinal Research Reviews*, **41**, 2109-2129. <https://doi.org/10.1002/med.21787>
- [14] Liu, K., Jiang, L., Shi, Y., Liu, B., He, Y., Shen, Q., Jiang, X., Nie, Z., Pu, J., Yang, C. and Chen, Y. (2022) Hypoxia-Induced GLT8D1 Promotes Glioma Stem Cell Maintenance by Inhibiting CD133 Degradation through N-Linked Glycosylation. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 1834-1849. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00969-2>
- [15] Davidson, G. (2021) LRPs in WNT Signalling. In: Schulte, G. and Kozielowicz, P., Eds., *Pharmacology of the WNT Signaling System. Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 269, Springer, Cham, 45-73. https://doi.org/10.1007/164_2021_526
- [16] Jones, T.S. and Holland, E.C. (2012) Standard of Care Therapy for Malignant Glioma and Its Effect on Tumor and Stromal Cells. *Oncogene*, **31**, 1995-2006. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.398>
- [17] Zhou, C., Zhang, Y., Dai, J., Zhou, M., Liu, M., Wang, Y., Chen, X.-Z. and Tang, J. (2016) Pygo2 Functions as a

-
- Prognostic Factor for Glioma due to Its up-Regulation of H3K4me3 and Promotion of MLL1/MLL2 Complex Recruitment. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 22066. <https://doi.org/10.1038/srep22066>
- [18] Kaur, N., Chettiar, S., Rathod, S., Rath, P., Muzumdar, D., Shaikh, M.L. and Shiras, A. (2013) Wnt3a Mediated Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling Promotes Tumor Progression in Glioblastoma. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **54**, 44-57. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2013.01.001>
- [19] Wu, W., Tian, Y., Wan, H., Song, Y., Li, J. and Zhang, L. (2013) The Expressions of Wnt/ β -Catenin Pathway-Related Components in Brainstem Gliomas. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **40**, 355-360. <https://doi.org/10.1017/S031716710001430X>
- [20] Denysenko, T., Annovazzi, L., Cassoni, P., Melcarne, A., Mellai, M. and Schiffer, D. (2016) WNT/ β -Catenin Signaling Pathway and Downstream Modulators in Low- and High-Grade Glioma. *Cancer Genomics & Proteomics*, **13**, 31-45.
- [21] 杨烽. 脑胶质瘤信号通路的研究进展(综述) [J]. 安徽医专学报, 2022, 21(4): 77-79+82.
- [22] 陈静, 董善武, 陈咏丽, 陈海珊, 蒋姝, 陈澄, 罗超. miR-640 通过抑制 SLIT1 介导 Wnt/ β -catenin 通路促进脑胶质瘤对替莫唑胺的耐药[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(7): 568-573.