

# Wnt 通路配体家族与卵巢癌的关系

李杉<sup>1</sup>, 尤琪<sup>1</sup>, 张广美<sup>1</sup>, 张苑琬<sup>2</sup>, 杜梅<sup>3</sup>, 尤琪<sup>1</sup>

1. 哈尔滨医科大学附属第一医院妇产科, 黑龙江 哈尔滨 150001;

2. 哈尔滨市红十字中心医院普外科, 黑龙江 哈尔滨 150076;

3. 哈尔滨市妇幼保健院生殖健康科, 黑龙江 哈尔滨 150026

**摘要:** Wnt 通路对肿瘤组织的细胞增殖、变异、分化起到调控作用,但是具体的 Wnt 配体和相应的下游调控机制尚不明确。研究发现 Wnt 配体 Wnt-1、Wnt-5a、Wnt-7a 的异常表达与卵巢癌的发生发展密切相关。深入了解其在卵巢癌中的调控机制,并以此为抗卵巢癌治疗靶点进行基础研究和临床前期实验,可为临床更好地治疗卵巢癌提供理论依据。

**关键词:** 卵巢癌; Wnt-1; Wnt-5a; Wnt-7a; 信号传导

**中图分类号:** R 737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)02-0274-03

上皮性卵巢癌是最常见的卵巢恶性肿瘤,约占卵巢恶性肿瘤的 90%<sup>[1]</sup>。在 2008 年的统计中,全球范围内有 224 747 名女性诊断为卵巢癌,140 163 人死于卵巢癌。卵巢癌是“第八位”常见肿瘤,是“第七位”引起女性死亡最常见的肿瘤<sup>[2]</sup>。卵巢癌早期症状隐匿,多于症状出现前便发生盆腔及腹腔其他部位转移<sup>[3]</sup>。63% 的上皮性卵巢癌在早期已广泛扩散。即使经手术及以铂类为基础的系统性化疗,患者的 5 年生存率依然很低,约为 27%<sup>[4]</sup>。因此,上皮性卵巢癌患者需要对预后及影响预后的因素更好地控制。

影响卵巢癌预后最重要的因素包括:年龄、体力状况、组织学类型、国际妇产科联合会(FIGO)分型和肿瘤分期<sup>[5-6]</sup>。生物化学分子标记物为重要的因素。最具意义的分子标记物是 CA-125,晚期卵巢癌中大约有 80% 病例伴有 CA-125 的升高<sup>[7]</sup>。血清 CA-125 的水平及其半衰期与肿瘤无进展生存期和生存期相关<sup>[8-11]</sup>。此外,其还可反映化疗疗效<sup>[12]</sup>。但单独检测血清 CA-125 对卵巢癌诊断价值有限,寻找一种或多种肿瘤标志物与血清 CA-125 联合检测,可提高卵巢癌早期诊断的敏感性、特异性<sup>[13]</sup>。

最近,研究者把更多的注意力放在在 Wnt/ $\beta$ -catenin 的分子标记上,这种检测技术在上皮性卵巢癌中被广泛研究。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路是由 Wnt 配体启动的, $\beta$ -catenin 是通路的核心,负责许多重要蛋白质的激活表达,以维持细胞周期,繁殖和存活等,如 cyclin D1、c-Myc。 $\beta$ -catenin 和 E-cadherin 一起调节粘结合位点的细胞粘附力<sup>[14]</sup>。在许多癌症,包括上皮性卵巢癌中,均可发现异常的 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路和 E-cadherin 异常表达。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路改变可能由于  $\beta$ -catenin 基因的变异,在子宫内膜样卵巢癌中也发现了该基因变异。另外,在卵巢癌中同样发现了 E-cadherin 和 Wnt-1 异常表达。 $\beta$ -catenin、E-cadherin 作用存在争议,二者在卵巢癌患者中对化疗反应的影响尚未明确。但是细胞膜上大量的  $\beta$ -catenin 表达

确定对无进展生存期是一种不利因素,并且对上皮性卵巢癌患者以铂类为基础的化疗有抵抗作用。

## 1 Wnt-1 与卵巢癌

Wnt 基因是首先从小鼠乳头瘤病毒(mouse mammary tumor virus,MMTV)诱导的小鼠乳腺癌中克隆出的一种基因,当时被命名为 Int-1 基因,后来对果蝇的研究发现其与果蝇的无翅基因同源,故将二者统称为 Wnt 基因<sup>[15]</sup>。目前发现的人类 Wnt 基因共有 19 种,其编码的 Wnts 蛋白是由 350~400 个氨基酸组成的分泌型糖蛋白,含有 24 个保守的半胱氨酸,是 Wnt 信号通路的启动因子,在胚胎形成期间调控细胞间的信号转导。根据 Wnt 蛋白诱导上皮转化能力的不同将其分为两类,高转化型(Wnt-1、Wnt-3、Wnt-7a、Wnt-10 等)和低或无转化型(Wnt-4、Wnt-5a、Wnt-5b、Wnt-7b 等)。其中,Wnt-1 基因为人类 Wnt 基因家族中的第一个成员,是一种原癌基因,其定位于人类染色体 12q13,编码的 Wnt-1 蛋白属于分泌型糖蛋白,由 370 个氨基酸序列组成<sup>[16]</sup>。

Bodnar 等<sup>[17]</sup>研究 132 例上皮性卵巢癌患者,其中 46 例符合要求,患者的平均年龄是 54 岁,大多数患者(69.6%)处于疾病的第 III 阶段,超过一半的患者患有不同类型的卵巢癌(52.2%)和低分化癌(54.4%),27 例患者(58.7%)进行了肿瘤细胞减灭术且 67.4% 对一线化疗敏感。在卵巢癌细胞中,细胞膜中 E-cadherin 过度表达的患者有 39 例(84.8%),几乎所有患者细胞质中都有 E-cadherin 的过度表达(97.8%)。大约一半的患者有  $\beta$ -catenin 的过度表达(45.6%),在上皮性卵巢癌患者的细胞质中有  $\beta$ -catenin 的患者 19 例(41.3%), $\beta$ -catenin 几乎存在于所有上皮性卵巢癌患者的细胞核中。Wnt-1 存在于 31 例(67.4%)患者卵巢癌细胞中。

$\beta$ -catenin 是由 Wnt 配体激活的信号通路的关键组成部分,在大多数卵巢癌细胞中,都有 Wnt-1 的表达,但是在细胞核中没有发现  $\beta$ -catenin,这或许意味着即使有 wnt-1 配体的存在,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路也并不活跃。在卵巢癌中已发现 Wnt-1 配体的存在,但同样发现了其他配体,如 wnt-5a 也在上皮性卵巢癌中高表达<sup>[18]</sup>,Yoshioka 等<sup>[19]</sup>研究所有 Wnt 配体在

卵巢癌 mRNA 水平的表达,发现 Wnt-3 和 Wnt-4 减少,Wnt-7a 和 Wnt-7b 增多,Wnt-7a 的过度表达已经在蛋白质水平证实。人类 Wnt 蛋白家族由 19 种配体组成,它们能在信号传导中起到不同作用。Wnt-1 和 Wnt-2 激活经典 Wnt 信号通路,Wnt-5a,Wnt-7a,Wnt-7b 激活非经典信号通路,在卵巢癌细胞中发现了这两种类型的配体,这意味着经典和非经典 Wnt 信号通路都对卵巢有致癌作用。

## 2 Wnt-5a 与卵巢癌

Wnt-5a 是与细胞粘附性、极性、能动性有关的非经典 Wnt 信号通路蛋白<sup>[20]</sup>,Wnt-5a 的各种功能来源于 Wnt-5a 受体对下游信号通路的控制,其中包括激活非经典 Wnt 信号通路和抑制经典 Wnt 信号通路<sup>[21]</sup>,Wnt-5a 的表达可能与侵袭性肿瘤生物学及不良临床结局有关。Wnt-5a 表达增加和肿瘤分期具有相关性,并成为减少黑色素瘤皮肤癌及非小细胞肺癌新陈代谢及总体生存率的独立危险因素<sup>[22]</sup>。有报道显示人类卵巢癌细胞株及上皮性卵巢癌中有 Wnt-5a 的存在,提示 Wnt-5a 可能是卵巢癌不良预后的指标,且在卵巢癌细胞抗肿瘤药物敏感性中起到关键作用。

## 3 Wnt-7a 与卵巢癌

使用定量实时 PCR 引物确定人类 19 个 Wnt 基因在人类卵巢中的表达,除转录 Wnt-1、Wnt-8b、Wnt-9b、Wnt-10a 和 Wnt-16 之外的所有在卵巢组织中发现的 Wnt 基因,Wnt-2、Wnt-2b、Wnt-3a、Wnt-5b、Wnt-6、Wnt-8a、Wnt-9a、Wnt-10b 和 Wnt-11 在正常与恶性肿瘤的活体组织中的表达并没有显著差异,在恶性肿瘤 Wnt-3 和 Wnt-4 的水平分别减少了 82% 和 85%,相比之下,恶性肿瘤组织与正常卵巢组织 Wnt-7a 和 Wnt-7b 的表达分别增加了 398 倍和 34 倍,Wnt-7a 是在恶性卵巢组织中最高的上调 Wnt 的配体<sup>[23]</sup>。

卵巢浆液性癌中含有丰富的 Wnt-7a,但是在边缘和良性肿瘤、正常的卵巢、子宫内膜癌中并没有表达。为了解 Wnt-7a 在卵巢肿瘤的生长和发展中的作用,比较在裸体小鼠腹腔内或皮下注射去掉 Wnt-7a 的 SKOV3 细胞和过度表达 Wnt-7a 的 SKOV3 细胞。Yoshioka 等<sup>[19]</sup>研究在小鼠腹腔内注射去掉 Wnt-7a 的 SKOV3 细胞,小鼠的癌变显著减少。在组织学实验中,把去除 Wnt-7a 的细胞接种到肠系膜和浆膜,与接种没有去除 wnt-7a 细胞的肠系膜与浆膜相比,其侵袭性明显降低。在小鼠皮下注射缺少或过度表达 Wnt-7a 的细胞也对肿瘤的生长有影响。体外细胞功能分析显示,细胞增殖、粘附和入侵被 Wnt-7a 监管。

Wnt 途径通过不同机制推动了卵巢癌的发展,包括细胞外抑制和细胞内转录辅酶因子基因表达的转变<sup>[24]</sup>。由于在大多数癌症中许多致癌途径共同作用,所以单独激活或抑制 Wnt 信号通路对疾病并不会实质性的改善。因此不但需要优化用于实验动物或是病人的试剂,更需要进一步研究综合

治疗的潜在价值<sup>[25]</sup>。以 Wnt 各个配体为靶点的综合治疗方案在不久的将来很可能实现。

## 参考文献

- [1] Hou M, Cheng Z, Shen H, et al. High expression of CTHRC1 promotes EMT of epithelial ovarian cancer (EOC) and is associated with poor prognosis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 35813 - 35829.
- [2] Zhao S, Ma Y, Huang X. Trefoil factor 1 elevates the malignant phenotype of mucinous ovarian cancer cell through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10412 - 10419.
- [3] 孙伟娜, 杨海青, 陈院朝, 等. 基质金属蛋白酶-9 和 D-二聚体在卵巢癌诊断中的作用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(5): 492 - 493.
- [4] Kominami A, Fujino M, Murakami H, et al.  $\beta$ -catenin mutation in ovarian solid pseudopapillary neoplasm[J]. *Pathol Int*, 2014, 64(9): 460 - 464.
- [5] Marchion DC, Xiong Y, Chon HS, et al. Gene expression data reveal common pathways that characterize the unifocal nature of ovarian cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(6): 576 - 571.
- [6] Bachelot A, Carré N, Mialon O, et al. The permissive role of prolactin as a regulator of luteinizing hormone action in the female mouse ovary and extragonadal tumorigenesis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(7): E845 - E852.
- [7] Van Nieuwenhuysen E, Lambrechts S, Lambrechts D, et al. Genetic changes in nonepithelial ovarian cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(7): 871 - 882.
- [8] Liu K, Song X, Ma H, et al. Knockdown of BAMBI inhibits  $\beta$ -catenin and transforming growth factor  $\beta$  to suppress metastasis of gastric cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 874 - 880.
- [9] Shen CC, Kang YH, Zhao M, et al. WNT16B from ovarian fibroblasts induces differentiation of regulatory T cells through  $\beta$ -catenin signal in dendritic cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 12928 - 12939.
- [10] Maeda D, Shih IeM. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms[J]. *Adv Anat Pathol*, 2013, 20(1): 45 - 52.
- [11] Mao Y, Xu J, Li Z, et al. The role of nuclear  $\beta$ -catenin accumulation in the Twist2-induced ovarian cancer EMT[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(11): e78200.
- [12] Barbolina MV, Liu Y, Gurler H, et al. Matrix rigidity activates Wnt signaling through down-regulation of Dickkopf-1 protein[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(1): 141 - 151.
- [13] 王燕燕. B7-H4, hK6 及 CA125 在卵巢癌诊断中的价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(12): 1148 - 1150.
- [14] Sanchez AM, Giorgione V, Viganò P, et al. Treatment with anticancer agents induces dysregulation of specific Wnt signaling pathways in human ovarian luteinized granulosa cells in vitro[J]. *Toxicol Sci*, 2013, 136(1): 183 - 192.

(下转第 279 页)

- bryonic distal progenitor phenotype on lung epithelium[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5):1935-1945.
- [26] Kotton DN, Morrisey EE. Lung regeneration: mechanisms, applications and emerging stem cell populations [J]. *Nat Med*, 2014, 20(8):822-832.
- [27] Mitchell A, Romano GH, Groisman B, et al. Adaptive prediction of environmental changes by microorganisms [J]. *Nature*, 2009, 460(7252):220-224.
- [28] Hill KS, Erdogan E, Khor A, et al. Protein kinase C $\alpha$  suppresses Kras-mediated lung tumor formation through activation of a p38 MAPK-TGF $\beta$  signaling axis [J]. *Oncogene*, 2014, 33(16):2134-2144.
- [29] Voisset E, Oeztuerk-Winder F, Ruiz EJ, et al. p38 $\alpha$  negatively regulates survival and malignant selection of transformed bronchioalveolar stem cells[J]. *Plos One*, 2013, 8(11):e78911.
- [30] Lee SM, Donaldson GP, Mikulski Z, et al. Bacterial colonization factors control specificity and stability of the gut microbiota[J]. *Nature*, 2013, 501(7467):426-429.
- [31] Shiozaki A, Shen-Tu G, Bai X, et al. XB130 mediates cancer cell proliferation and survival through multiple signaling events downstream of Akt[J]. *plos One*, 2012, 7(8):e43646.
- [32] Toba H, Wang Y, Bai X, et al. XB130 promotes bronchioalveolar stem cell and Club cell proliferation in airway epithelial repair and regeneration[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31):30803-30817.
- [33] 尹晓玲, 王正中, 赵银晶, 等. 人 IL-12/慢病毒重组体对结肠癌干细胞“干性”的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(2):161-167.
- [34] Lee ST, Gong SP, Yum KE, et al. Transformation of somatic cells into stem cell-like cells under a stromal niche [J]. *FASEB J*, 2013, 27(7):2644-2656.
- [35] Nadkarni RR, Abed S, Draper JS. Organoids as a model system for studying human lung development and disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(3):675-682.
- [36] Donne ML, Lechner AJ, Rock JR. Evidence for lung epithelial stem cell niches[J]. *BMC Dev Biol*, 2015, 15:32.
- [37] Stucki AO, Stucki JD, Hall SR, et al. A lung-on-a-chip array with an integrated bio-inspired respiration mechanism [J]. *Lab Chip*, 2015, 15(5):1302-1310.
- [38] Blume C, Reale R, Held M, et al. Temporal monitoring of differentiated human airway epithelial cells using microfluidics [J]. *Plos One*, 2015, 10(10):e0139872.

收稿日期:2017-09-06 编辑:王国品

(上接第 275 页)

- [15] Akalay I, Tan TZ, Kumar P, et al. Targeting WNT1-inducible signaling pathway protein 2 alters human breast cancer cell susceptibility to specific lysis through regulation of KLF-4 and miR-7 expression [J]. *Oncogene*, 2015, 34(17):2261-2271.
- [16] Chen C, Ostrowski RP, Zhou C, et al. Suppression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and its downstream genes reduces acute hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation in a rat model of cerebral ischemia[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(9):2046-2055.
- [17] Bodnar L, Stanczak A, Cierniak S, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin pathway as a potential prognostic and predictive marker in patients with advanced ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7:16.
- [18] Ford CE, Punnia-Moorthy G, Henry CE, et al. The non-canonical Wnt ligand, Wnt5a, is upregulated and associated with epithelial to mesenchymal transition in epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2):338-345.
- [19] Yoshioka S, King ML, Ran S, et al. WNT7A regulates tumor growth and progression in ovarian cancer through the WNT/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(3):469-482.
- [20] Kikuchi A, Yamamoto H, Sato A, et al. Wnt5a: its signalling, functions and implication in diseases[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2012, 204(1):17-33.
- [21] Mostowska A, Pawlik P, Sajdak S, et al. An analysis of polymorphisms within the Wnt signaling pathway in relation to ovarian cancer risk in a Polish population[J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18(1):85-91.
- [22] Jannesari-Ladani F, Hossein G, Izadi-Mood N. Differential Wnt11 expression related to Wnt5a in high-and low-grade serous ovarian cancer: implications for migration, adhesion and survival[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(3):1489-1495.
- [23] Yoshioka S, King ML, Ran S, et al. WNT7A regulates tumor growth and progression in ovarian cancer through the WNT/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(3):469-482.
- [24] Chen S, Wang J, Gou WF, et al. The involvement of RhoA and Wnt-5a in the tumorigenesis and progression of ovarian epithelial carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12):24187-24199.
- [25] Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1):11-26.

收稿日期:2017-10-10 编辑:王国品