

# Wnt信号通路与肝癌发生关系的研究进展

苗成龙, 李春民, 周丁华

**背景资料**  
肝细胞癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 其发病呈逐年上升趋势, 手术虽然是可能根治肝癌的唯一方法, 但术后复发仍是肝癌患者死亡的主要原因, 目前术后放疗、化疗及靶向药物治疗仍不够理想, 新的靶向药物的研究迫在眉睫。

苗成龙, 李春民, 周丁华, 中国人民解放军第二炮兵总医院肝胆外科 北京市 100088  
苗成龙, 住院医师, 主要从事普外科消化系统肿瘤的研究。  
作者贡献分布: 苗成龙与李春民完成本文综述; 周丁华审校。  
通讯作者: 周丁华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 中国人民解放军第二炮兵总医院肝胆外科. zhoudh@sina.com  
电话: 010-66343003  
收稿日期: 2014-02-25 修回日期: 2014-04-22  
接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-07-28

## Wnt signaling pathway and hepatic carcinogenesis

Cheng-Long Miao, Chun-Min Li, Ding-Hua Zhou

Cheng-Long Miao, Chun-Min Li, Ding-Hua Zhou, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China  
Correspondence to: Ding-Hua Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Artillery General Hospital, 16 Xijiekou Wai Dajie, Xicheng District, Beijing 100088, China. zhoudh@sina.com  
Received: 2014-02-25 Revised: 2014-04-22  
Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-07-28

## Abstract

The disturbance of signal transduction often occurs in tumor, and the Wnt signaling pathway is one of the most studied signaling pathways in tumorigenesis. Some studies have shown that the Wnt signaling pathway is related to the occurrence and development of hepatocellular carcinoma (HCC). Elucidation of the interactions between factors in the Wnt signaling pathway is important for understanding the pathogenesis of HCC, which can provide a theoretical basis for more effective diagnosis and treatment of this malignancy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Wnt;  $\beta$ -catenin; Signaling pathway; Hepatocellular carcinoma

Miao CL, Li CM, Zhou DH. Wnt signaling pathway and hepatic carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(21): 3056-3060 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i21.3056>

**同行评议者**  
姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

## 摘要

肿瘤的发生多有信号通路的传导障碍, Wnt信号通路是研究较多的、与肿瘤发生较多的通路之一。已有研究表明Wnt信号传导通路在与肝癌的发生与发展有关。了解Wnt信号通路中转化因子之间的相互作用及其在肝癌发生、发展中的作用对肝癌的发病机制的研究具有重要的意义, 从而为肝癌的诊断与治疗提供更有力的理论依据。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** Wnt;  $\beta$ -catenin; 信号通路; 肝癌

**核心提示:** 目前针对肝癌治疗的靶向药物治疗的效果多不够理想, 而Wnt信号通路(特别是Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 信号通路)在肝脏发生的机制研究仍不是很清楚。因此, 进一步研究经典信号通路和非经典信号通路的关系及其在肝癌发生中的作用具有重要的意义。

苗成龙, 李春民, 周丁华. Wnt信号通路与肝癌发生关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(21): 3056-3060 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i21.3056>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 也称肝癌, 是我国常见的恶性肿瘤之一, 其发病是一个多因素、多基因参与, 多步骤的过程, 其5年生存率不超过50%, 其治疗方法仍以局部治疗及全身治疗为主<sup>[1]</sup>。肝癌的全身治疗仍放疗、化疗、及靶向治疗为主, 但由肝癌对放疗及化疗不敏感, 因此针对肝癌发病机制的靶向治疗显得更为重要。但是目前临床上用的靶向药物的治疗效果仍然不够理想, 因此研究出针对肝癌的发病机制的靶向药物显得更为迫切。Wnt信号传导通路在肝癌发病机制的研究越来越引起人们的重视, 现就Wnt信号通路与肝癌的关系作一综述。

## 1 Wnt信号通路

**1.1 Wnt基因** Wnt是wingless和int-1的缩写, 因为

*Wnt*基因最早在无翅膀的果蝇及小鼠乳头状瘤发现的, 后又发现无翅果蝇中(*wingless*)的基因与小鼠乳头状瘤的*int-1*基因为同一基因, 故取名为*Wnt*基因。哺乳动物及线性动物中都有*Wnt*基因的存在, *Wnt*家族有19种*Wnt*基因型的存在, 并编码一些由350-400个氨基酸组成的分泌型蛋白, 这些蛋白的共同特点是具有高度保守型的半胱氨酸残基, 其对动物的正常发育是十分重要的<sup>[2]</sup>, 最近的研究表明Wnt信号调节和维持干细胞的分化。

**1.2 Wnt信号传导通路的组成** Wnt信号通路在胚胎发育、器官形成中具有重要作用, 是一类促进细胞生长的刺激信号。Wnt信号转导途径中的重要蛋白有信号蛋白Wnt、Frizzled跨膜受体及细胞质内的蛋白及转录因子等。Wnt信号通路包括经典的Wnt信号通路及非经典的Wnt信号通路。

**1.2.1 经典的Wnt信号通路:**  $\beta$ -catenin是由*CYN-NBI*基因编码, 在经典Wnt信号传导通路中起到枢纽样的作用。 $\beta$ -catenin有一个非常重要的中央结构域, 这些结构域能与轴蛋白1(Axin1)、肿瘤抑制基因*APC*及一些转录因子结合<sup>[3]</sup>。其中 $\beta$ -catenin的C末端及N末端的结构非常重要, C末端和促进 $\beta$ -catenin转录的结合因子复合物结合进一步促进其转录, N末端则是结合GSK3 $\beta$ 、APC、Axin1等组成的复合体致使 $\beta$ -catenin磷酸化进而促进其降解。 $\beta$ -catenin可以出现在细胞不同的结构中, 且有不同的作用: 在细胞膜表面其能与E-钙黏蛋白(E-cadherin)起到细胞连接的作用; 在细胞质及细胞核中 $\beta$ -catenin能够形成激活T细胞因子/淋巴增强因子(T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF)<sup>[4]</sup>。在细胞核内无 $\beta$ -catenin存在的情况下, TCF/LEF与其共同受体转录蛋白结合进一步阻止 $\beta$ -catenin靶基因的表达<sup>[5]</sup>。跟随着 $\beta$ -catenin向细胞核内的转入, 其与TCF/LEF的共同受体竞争结合TCF/LEF, 促进靶基因的表达。

在经典Wnt信号不存在的情况下,  $\beta$ -catenin被Axin1、APC、两个丝氨酸/苏氨酸激酶、糖原合成酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )、酪氨酸激酶1组成的复合物磷酸化而降解<sup>[6]</sup>。Axin1和APC结合作为支架蛋白和 $\beta$ -catenin结合, 进一步促进 $\beta$ -catenin蛋白的N末端与GSK3 $\beta$ 和酪氨酸激酶1结合导致其磷酸化。磷酸化的第一步是酪蛋白激酶1的末端的丝氨酸45残基的生成导致苏氨酸41、丝氨酸37及丝

氨酸33连续的磷酸化<sup>[7,8]</sup>。丝氨酸37及丝氨酸33的磷酸化作用为E3泛素连接酶 $\beta$ -TRCP提供一个结合位点, 启动了泛素化依赖的蛋白降解, 进一步导致 $\beta$ -catenin降解<sup>[9,10]</sup>。

Wnt信号通路的级联激活会破坏 $\beta$ -catenin的降解复合体, 导致 $\beta$ -catenin在细胞质堆积, 当其达到一定的量, 其会转入到细胞核内作为转录因子激活下游的靶基因。简言之, 这个过程如下: Wnt蛋白的结合位与位于细胞外区域的FDZ受体和Lrp5/6受体结合组成三元配合体, 这个三元配合体(Wnt/FZD/Lrp)致使支架磷酸化的散乱蛋白(Dsh)在细胞膜表面聚集并导致Axin连接GSK3 $\beta$ 的复合物陷入无功能状态, 进一步阻止细胞质内 $\beta$ -catenin的磷酸化。 $\beta$ -catenin在细胞质内聚集并稳定后, 其会向细胞核内渗透并与细胞的TCF/LEF等转化因子结合, 然后再与pygopus(Pygo)、CBP(CREB-binding protein) and Bcl9蛋白结合组成具有活性的复合物<sup>[11]</sup>。在哺乳动物中, 有4个*TCF*基因已经被证实, 其进一步增加了Wnt信号激活原理的复杂性<sup>[12]</sup>。

**1.2.2 非经典的Wnt信号通路:** 非经典的Wnt信号通路包括Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 信号通路和Wnt/PCP信号通路, 两者都与 $\beta$ -catenin无关联, 而需要Ror2/Ryk共受体来代替经典信号通路中的Lrp5/6。Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 信号通路主要过程为Wnt5a及Wnt11和卷曲蛋白质受体结合, 把三聚体G蛋白质作为介导, 进一步把磷脂酶C(phospholipase C)激活, 从而提高细胞内的钙离子水平, 钙离子能够活化了蛋白激酶C(protein kinase C)和钙离子依赖蛋白激酶II(calcium ion-dependent protein kinase II)进而激活核转录因子和核因子和发挥作用<sup>[13]</sup>。Wnt/PCP信号通路是Wnt蛋白质直接与Fzd受体结合, 是Dsh在聚集并和三磷酸鸟苷酸酶Rac结合, 激活下游的Rho相关蛋白激酶路径及JNK激酶路径, 进一步激活下游核转录因子激活蛋白-1介导的靶基因的表达<sup>[14,15]</sup>。

## 2 Wnt信号通路与肝癌

**2.1 经典Wnt信号传导和肝癌** 和结肠癌、肾癌、胃癌、胰腺癌等其他肿瘤类似, 经典的Wnt信号传导通路在肝癌的发生过程中起到非常重要的作用。有研究表明<sup>[16-19]</sup>, 40%-70%的肝癌细胞核内出现 $\beta$ -catenin的聚集, 这也是Wnt信号传导路径在肝癌发生的一个重要机制。同时也有研究表明<sup>[20-25]</sup>, 在肝癌发生的机制中,  $\beta$ -catenin基因的突变占8%-30%, APC及Axin蛋白基因的突变

**研究前沿**  
Wnt信号通路与肝癌发生、发展过程的关系是近年来研究的热点, 但是大多数都是针对经典Wnt信号通路与肝癌发生、发展关系的研究, 而关于非经典Wnt信号通路与肝癌发生的关系及经典Wnt信号通路及非经典Wnt信号通路关系研究相对欠缺, 需进一步的研究。

**相关报道**  
Liu等在*Digestive and Liver Disease*杂志上发表的一篇文章指出wnt5a在正常肝脏组织中的不表达, 在被乙型肝炎病毒感染的肝脏组织中呈阳性表达, 但感染乙型肝炎病毒的肝癌组织中却表达丢失, 这充分说明Wnt5a可能参与肝癌发生的全过程, 可能成为治疗肝癌的重要靶点。

**创新盘点**  
关于Wnt信号通路与肝癌发生的关系的研究多集中在经典Wnt信号通路,而关于非经典Wnt信号通路与肝癌发生关系的研究较少,而关于这两个信号通路在肝癌发生过程中的相互作用研究尚未有人提出。

及功能丢失分别占1%-3%及8%-15%,且他们的突变和 $\beta$ -catenin基因的突变得机制有很大的区别。大量的研究表明, $\beta$ -catenin基因的突变在肝癌发生、发展过程中出现较晚,而 $\beta$ -catenin蛋白在细胞核内积聚却出现在肝癌发生的早期<sup>[26]</sup>。更有趣的是,外在的Wnt信号传导路径的激活和 $\beta$ -catenin基因的突变导致不同的分子表达模式,在野生型 $\beta$ -catenin及突变型 $\beta$ -catenin中起到不同的作用。肝特殊Wnt靶标的上调是Wnt信号激活合并有 $\beta$ -catenin基因突变导致肝癌发生的特点,且此机制导致的肝癌具有分化程度高、预后良好的特点。而Wnt信号激活没有 $\beta$ -catenin基因突变导致的肝癌则是以经典Wnt靶标下调、染色体不稳定性高、浸润性强为其特点,且多与HBV的感染相关<sup>[27]</sup>。

在没有CTNNB1、APC、Axin基因突变时,细胞通过调节Wnt配体及FZD受体的表达能导致经典Wnt信号通路的激活。有研究表明<sup>[28-36]</sup>,在肝癌组织及癌旁组织中存在Wnt1/3/4/5a/10b和FZD3/6/7、Lrp6等基因的高表达及sFRP1/4/5、Wif1、Dkk3和Dkk4等基因的低表达,且他们编码的蛋白能在肝癌发生的早期被检测到。

$\beta$ -catenin在肝脏的发育及再生中的作用是非常重要的,且其本身并不能导致肝癌的发生,这一点也被许多学者用过表达 $\beta$ -catenin蛋白不能导致肝癌发生的动物模型证实<sup>[37-39]</sup>。但是 $\beta$ -catenin可以与其他信号通路(例如:IGF-1/IRS-1/MAPK、H-RAS、MET和AKT)和化学物质结合导致肝癌的发生,且这一点已经被一些学者在小鼠肝癌发生的模型中证实<sup>[40-42]</sup>。因此,Wnt信号转导路径在肝癌早期发生重的作用仍有一定争议。但是其在肝癌进展期发生的癌细胞增殖、转移、浸润中的作用已经进一步通过肝癌细胞株中Wnt3和FZD7的异位表达及sFRP1、Dkk1和Dkk4的表达下调所证实<sup>[43,44]</sup>。同时人研究表明<sup>[45,46]</sup>,经典的Wnt、FZD蛋白的表达能导致肿瘤微环境的改变,且与肿瘤的生长、生存及大小有关。

**2.2 非经典Wnt信号传导和肝癌** 在肝癌的发生中非经典路径的研究以Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路研究的较多,且Wnt5a是Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路启动蛋白,但在肝癌的发生中作用和结肠癌、肾癌、胃癌、胰腺癌发生中作用似乎不同。Wnt5a基因不仅表达于多种恶性肿瘤中,而且其表达肿瘤的转移及浸润能力有关。Liu等<sup>[47]</sup>用载有过量表达Wnt5a质粒转染黑色素瘤细胞,结果发现其在黑色素瘤细胞中

过量表达,且导致细胞形态及运动能力的改变。Topol等<sup>[48]</sup>研究表明Wnt5a能够通过促进GSK3 $\beta$ 降解 $\beta$ -catenin来抑制经典的Wnt信号通路。而Suzuki等<sup>[49]</sup>发现Wnt5a在前列腺癌组织及癌旁组织中的表达较正常前列腺组织中的表达明显增高,且过表达的Wnt5a激活Wnt经典通路促进前列腺癌的发生及侵袭转移。在肝癌细胞中,Stauffer等<sup>[40]</sup>的研究表明Wnt5a-RNA的水平在肝癌细胞中表达明显升高,而Wnt5a蛋白的表达水平很低甚至不表达,而在肝纤维化及肝炎的组织标本中表达明显升高。因此,Wnt/Ca<sup>2+</sup>在不同肿瘤中生物学作用及其机制仍不清楚。

### 3 结论

肝癌的发生是一个多步骤、多基因参与的过程,其中Wnt信号传导通路在肝癌的发生、发展中具有十分重要的作用,经典Wnt信号通路的研究相对较清楚,针对此通路的靶向药物也在逐渐在临床上应用,但效果却不是十分理想,而非经典的Wnt信号通路(特别是Wnt/Ca<sup>2+</sup>信号通路)在肝脏发生的机制研究仍不是很清楚,曾有研究表明Wnt5a能抑制经典的Wnt信号传导路径,但其中机制仍不清楚。因此,进一步研究经典信号通路和非经典信号通路的关系及其在肝癌发生中的机制是一个十分重要而艰巨的任务。

### 4 参考文献

- 1 Rossi L, Zoratto F, Papa A, Iodice F, Minozzi M, Frati L, Tomao S. Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 348-359 [PMID: 21160806 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i9.348]
- 2 Karim R, Tse G, Putti T, Scolyer R, Lee S. The significance of the Wnt pathway in the pathology of human cancers. *Pathology* 2004; 36: 120-128 [PMID: 15203747]
- 3 Graham TA, Weaver C, Mao F, Kimelman D, Xu W. Crystal structure of a beta-catenin/Tcf complex. *Cell* 2000; 103: 885-896 [PMID: 11136974]
- 4 Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J* 1989; 8: 1711-1717 [PMID: 2788574]
- 5 Brantjes H, Roose J, van De Wetering M, Clevers H. All Tcf HMG box transcription factors interact with Groucho-related co-repressors. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 1410-1419 [PMID: 11266540]
- 6 MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009; 17: 9-26 [PMID: 19619488 DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.016]
- 7 Liu C, Kato Y, Zhang Z, Do VM, Yankner BA, He X. beta-Trcp couples beta-catenin phosphorylation-degradation and regulates Xenopus axis formation.



- Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 6273-6278 [PMID: 10339577]
- 8 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 [PMID: 11955436]
  - 9 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 [PMID: 10074433]
  - 10 Kimelman D, Xu W. beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. *Oncogene* 2006; 25: 7482-7491 [PMID: 17143292]
  - 11 Daniels DL, Weis WI. Beta-catenin directly displaces Groucho/TLE repressors from Tcf/Lef in Wnt-mediated transcription activation. *Nat Struct Mol Biol* 2005; 12: 364-371 [PMID: 15768032]
  - 12 Arce L, Yokoyama NN, Waterman ML. Diversity of LEF/TCF action in development and disease. *Oncogene* 2006; 25: 7492-7504 [PMID: 17143293]
  - 13 Bradley EW, Drissi MH. WNT5A regulates chondrocyte differentiation through differential use of the CaN/NFAT and IKK/NF-kappaB pathways. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1581-1593 [PMID: 20573686 DOI: 10.1210/me.2010-0037]
  - 14 Jones C, Chen P. Planar cell polarity signaling in vertebrates. *Bioessays* 2007; 29: 120-132 [PMID: 17226800]
  - 15 Oishi I, Suzuki H, Onishi N, Takada R, Kani S, Ohkawara B, Koshida I, Suzuki K, Yamada G, Schwabe GC, Mundlos S, Shibuya H, Takada S, Minami Y. The receptor tyrosine kinase Ror2 is involved in non-canonical Wnt5a/JNK signalling pathway. *Genes Cells* 2003; 8: 645-654 [PMID: 12839624]
  - 16 Lachenmayer A, Alsinet C, Savic R, Cabellos L, Tofanin S, Hoshida Y, Villanueva A, Minguez B, Newell P, Tsai HW, Barretina J, Thung S, Ward SC, Bruix J, Mazzaferro V, Schwartz M, Friedman SL, Llovet JM. Wnt-pathway activation in two molecular classes of hepatocellular carcinoma and experimental modulation by sorafenib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4997-5007 [PMID: 22811581]
  - 17 Wong CM, Fan ST, Ng IO. beta-Catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma: clinicopathologic and prognostic significance. *Cancer* 2001; 92: 136-145 [PMID: 11443619]
  - 18 Huang H, Fujii H, Sankila A, Mahler-Araujo BM, Matsuda M, Cathomas G, Ohgaki H. Beta-catenin mutations are frequent in human hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Pathol* 1999; 155: 1795-1801 [PMID: 10595907]
  - 19 Benayoun BA, Caburet S, Veitia RA. Forkhead transcription factors: key players in health and disease. *Trends Genet* 2011; 27: 224-232 [PMID: 21507500 DOI: 10.1016/j.tig.2011.03.003]
  - 20 Merle P, de la Monte S, Kim M, Herrmann M, Tanaka S, Von Dem Bussche A, Kew MC, Trepo C, Wands JR. Functional consequences of frizzled-7 receptor overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 1110-1122 [PMID: 15480989]
  - 21 de La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, Fabre M, Chelly J, Beldjord C, Kahn A, Perret C. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8847-8851 [PMID: 9671767]
  - 22 Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, Ladeiro Y, Pelletier L, Maad IB, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Letexier M, Degos F, Clément B, Balabaud C, Chevet E, Laurent A, Couchy G, Letouzé E, Calvo F, Zucman-Rossi J. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44: 694-698 [PMID: 22561517 DOI: 10.1038/ng.2256]
  - 23 Park JY, Park WS, Nam SW, Kim SY, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY, Park CK. Mutations of beta-catenin and AXIN 1 genes are a late event in human hepatocellular carcinogenesis. *Liver Int* 2005; 25: 70-76 [PMID: 15698401]
  - 24 Taniguchi K, Roberts LR, Aderca IN, Dong X, Qian C, Murphy LM, Nagorney DM, Burgart LJ, Roche PC, Smith DI, Ross JA, Liu W. Mutational spectrum of beta-catenin, AXIN1, and AXIN2 in hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. *Oncogene* 2002; 21: 4863-4871 [PMID: 12101426]
  - 25 Amaddeo G, Guichard C, Imbeaud S, Zucman-Rossi J. Next-generation sequencing identified new oncogenes and tumor suppressor genes in human hepatic tumors. *Oncoimmunology* 2012; 1: 1612-1613 [PMID: 23264911]
  - 26 Suzuki T, Yano H, Nakashima Y, Nakashima O, Kojiro M. Beta-catenin expression in hepatocellular carcinoma: a possible participation of beta-catenin in the dedifferentiation process. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 994-1000 [PMID: 12167121]
  - 27 Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, Villanueva A, Newell P, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Gabriel S, Friedman SL, Kumada H, Llovet JM, Golub TR. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 7385-7392 [PMID: 19723656 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1089]
  - 28 Bengochea A, de Souza MM, Lefrançois L, Le Roux E, Galy O, Chemin I, Kim M, Wands JR, Trepo C, Hainaut P, Scoazec JY, Vitvitski L, Merle P. Common dysregulation of Wnt/Frizzled receptor elements in human hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2008; 99: 143-150 [PMID: 18577996 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604422]
  - 29 Kim M, Lee HC, Tsedensodnom O, Hartley R, Lim YS, Yu E, Merle P, Wands JR. Functional interaction between Wnt3 and Frizzled-7 leads to activation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *J Hepatol* 2008; 48: 780-791 [PMID: 18313787 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.12.020]
  - 30 Halaris AE, Belendiuk KT, Freedman DX. Antidepressant drugs affect dopamine uptake. *Biochem Pharmacol* 1975; 24: 1896-1897 [PMID: 19 DOI: 10.1186/1476-4598-8-76]
  - 31 Lee HH, Uen YH, Tian YF, Sun CS, Sheu MJ, Kuo HT, Koay LB, Lin CY, Tzeng CC, Cheng CJ, Tang LY, Tsai SL, Wang AH. Wnt-1 protein as a prognostic biomarker for hepatitis B-related and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after surgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1562-1569 [PMID: 19423534 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0039]
  - 32 Tung EK, Wong BY, Yau TO, Ng IO. Upregulation of the Wnt co-receptor LRP6 promotes hepatocarcinogenesis and enhances cell invasion. *PLoS One* 2012;

## 应用要点

以前对Wnt信号通路与肝癌发生、发展的关系仍不是很透彻, 仍需进一步的研究, 明确其在肝癌发生过程中的作用对研究出针对Wnt信号通路的靶向药物对肝癌治疗将具有重要的意义。

同行评价  
本文选题新颖, 内容全面, 对肝癌的靶向药物治疗领域的研究有一定借鉴意义。

- 7: e36565 [PMID: 22570728 DOI: 10.1371/journal.pone.0036565]
- 33 Yoshikawa H, Matsubara K, Zhou X, Okamura S, Kubo T, Murase Y, Shikauchi Y, Esteller M, Herman JG, Wei Wang X, Harris CC. WNT10B functional dualism: beta-catenin/Tcf-dependent growth promotion or independent suppression with deregulated expression in cancer. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 4292-4303 [PMID: 17761539]
- 34 Deng Y, Yu B, Cheng Q, Jin J, You H, Ke R, Tang N, Shen Q, Shu H, Yao G, Zhang Z, Qin W. Epigenetic silencing of WIF-1 in hepatocellular carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1161-1167 [PMID: 20119713 DOI: 10.1007/s00432]
- 35 Ding Z, Qian YB, Zhu LX, Xiong QR. Promoter methylation and mRNA expression of DKK-3 and WIF-1 in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2595-2601 [PMID: 19496188]
- 36 Fatima S, Lee NP, Tsang FH, Kolligs FT, Ng IO, Poon RT, Fan ST, Luk JM. Dickkopf 4 (DKK4) acts on Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by influencing  $\beta$ -catenin in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2012; 31: 4233-4244 [PMID: 22249261 DOI: 10.1038/ncr.2011.580]
- 37 Cadoret A, Ovejero C, Saadi-Kheddouci S, Souil E, Fabre M, Romagnolo B, Kahn A, Perret C. Hepatomegaly in transgenic mice expressing an oncogenic form of beta-catenin. *Cancer Res* 2001; 61: 3245-3249 [PMID: 11309273]
- 38 Harada N, Miyoshi H, Murai N, Oshima H, Tamai Y, Oshima M, Taketo MM. Lack of tumorigenesis in the mouse liver after adenovirus-mediated expression of a dominant stable mutant of beta-catenin. *Cancer Res* 2002; 62: 1971-1977 [PMID: 11929813]
- 39 Tan X, Apte U, Micsenyi A, Kotsagrelis E, Luo JH, Ranganathan S, Monga DK, Bell A, Michalopoulos GK, Monga SP. Epidermal growth factor receptor: a novel target of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in liver. *Gastroenterology* 2005; 129: 285-302 [PMID: 16012954]
- 40 Stauffer JK, Scarzello AJ, Andersen JB, De Kluyver RL, Back TC, Weiss JM, Thorgeirsson SS, Wiltrott RH. Coactivation of AKT and  $\beta$ -catenin in mice rapidly induces formation of lipogenic liver tumors. *Cancer Res* 2011; 71: 2718-2727 [PMID: 21324921 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2705]
- 41 Nejak-Bowen KN, Thompson MD, Singh S, Bowen WC, Dar MJ, Khillan J, Dai C, Monga SP. Accelerated liver regeneration and hepatocarcinogenesis in mice overexpressing serine-45 mutant beta-catenin. *Hepatology* 2010; 51: 1603-1613 [PMID: 20432254]
- 42 Longato L, de la Monte S, Kuzushita N, Horimoto M, Rogers AB, Slagle BL, Wands JR. Overexpression of insulin receptor substrate-1 and hepatitis Bx genes causes premalignant alterations in the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1935-1943 [PMID: 19475691 DOI: 10.1002/hep.22856]
- 43 Qin X, Zhang H, Zhou X, Wang C, Zhang H, Zhang X, Ye L. Proliferation and migration mediated by Dkk-1/Wnt/ $\beta$ -catenin cascade in a model of hepatocellular carcinoma cells. *Transl Res* 2007; 150: 281-294 [PMID: 17964517]
- 44 Weeraratna AT, Jiang Y, Hostetter G, Rosenblatt K, Duray P, Bittner M, Trent JM. Wnt5a signaling directly affects cell motility and invasion of metastatic melanoma. *Cancer Cell* 2002; 1: 279-288 [PMID: 12086864]
- 45 Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E, Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY, Wang XW. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology* 2009; 136: 1012-1024 [PMID: 19150350]
- 46 Yuzugullu H, Benhaj K, Ozturk N, Senturk S, Celik E, Toylu A, Tasdemir N, Yilmaz M, Erdal E, Akcali KC, Atabey N, Ozturk M. Canonical Wnt signaling is antagonized by noncanonical Wnt5a in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cancer* 2009; 8: 90 [PMID: 19849855 DOI: 10.1186/1476-4598-8-90]
- 47 Liu XH, Pan MH, Lu ZF, Wu B, Rao Q, Zhou ZY, Zhou XJ. Expression of Wnt-5a and its clinicopathological significance in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 560-567 [PMID: 18294932 DOI: 10.1016/j.dld.2007.12.011]
- 48 Topol L, Jiang X, Choi H, Garrett-Beal L, Carolan PJ, Yang Y. Wnt-5a inhibits the canonical Wnt pathway by promoting GSK-3-independent  $\beta$ -catenin degradation. *J Cell Biol* 2003; 162: 899-908 [PMID: 12952940]
- 49 Suzuki H, Watkins DN, Jair KW, Schuebel KE, Markowitz SD, Chen WD, Pretlow TP, Yang B, Akiyama Y, Van Engeland M, Toyota M, Tokino T, Hinoda Y, Imai K, Herman JG, Baylin SB. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. *Nat Genet* 2004; 36: 417-422 [PMID: 15034581]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

