

经典 Wnt 信号通路与子宫肌瘤

段亚楠 综述 彭存旭[△] 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 随着中国女性育龄期的延迟,健康查体和医学超声技术的进步,越来越多育龄期女性被发现患有子宫肌瘤。既往有症状的子宫肌瘤最主要的治疗方法是手术治疗,但子宫切除术和子宫肌瘤剔除术均会对育龄期女性生活质量产生不同程度的影响。因此,探讨子宫肌瘤发病机制,寻求新的治疗方法,对于罹患子宫肌瘤女性的诊治具有重要意义。经典 Wnt 信号通路是调节子宫肌瘤细胞增殖、凋亡的关键途径,参与子宫肌瘤的发生、发展。因此,探讨经典 Wnt 信号通路在子宫肌瘤中的作用机制对疾病的诊断、治疗和患者的预后具有重要的临床意义。

关键词 子宫肌瘤;经典 Wnt 信号通路; β -连环蛋白;卷曲蛋白;低密度脂蛋白受体相关蛋白

中图分类号:R737.33 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2023)02-034-04

The canonical Wnt pathway and uterine leiomyoma

DUAN Ya'nan, PENG Cunxu[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: With the delay in the childbearing years of Chinese women and advances in health screening and medical ultrasound technology, more and more women of childbearing age are being found to have fibroids. Previously, the main treatment for symptomatic fibroids was surgery, but both hysterectomy and myomectomy can have varying degrees of impact on the quality of life of women of childbearing age. Therefore, it is important to investigate the pathogenesis of fibroids and to seek new treatment options for women with fibroids. The canonical Wnt pathway is a key pathway that regulates the proliferation and apoptosis of fibroid cells and is involved in the development of fibroids. Therefore, exploring the role of the canonical Wnt pathway in fibroids has important clinical implications for the diagnosis, treatment and prognosis of patients.

Keywords: Uterine fibroids; Canonical Wnt pathway; β -catenin; FZD; Low density lipoprotein receptor related protein

子宫肌瘤(uterine leiomyoma, UL)是来源于子宫平滑肌细胞的良性肿瘤,是女性最常见的生殖系统良性肿瘤^[1-2]。流行病学调查显示,中国女性子宫纤维瘤疾病 2016 年负担较 1990 年明显增加,其患病率随年龄增加而增加,并于 45~49 岁达顶峰,之后随年龄增加而降低^[3]。大约 50%罹患 UL 女性会出现临床症状,包括经期延长、经量增多、腹痛腹胀等,严重影响了患者生活质量^[4-5];同时,黏膜下肌瘤和多数肌壁间肌瘤导致不育和不良妊娠结

局也成为 UL 手术指征之一^[6-8]。与瘤旁正常子宫平滑肌细胞相比,UL 细胞经典 Wnt 信号通路异常激活,这使得以 Wnt/ β -连环蛋白信号通路作为 UL 精准治疗的靶点成为可能^[9]。本文就经典 Wnt 信号通路在 UL 发生发展、细胞凋亡及靶向治疗中的作用做一综述。

1 经典 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是一条高度保守的生长因子家族信号通路,也是细胞间信号转导的关键通路之一,其通过调节 β -连环蛋白驱动靶基因的激活,并

[△][通信作者]彭存旭, E-mail:18678766751@163.com

调节多种生物的生长发育过程。它分为 4 个不同的通路,分别为 Wnt/ β -连环蛋白通路、Wnt/ Ca^{2+} 通路、Wnt/平面细胞极性通路及 Wnt/蛋白激酶 A 通路。

Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路是经典 Wnt 信号通路^[10-11],该信号通路通过细胞质中的 β -连环蛋白积累发挥作用,对胚胎发育、干细胞分化及自我更新至关重要^[12]。在非经典 Wnt 信号通路中, β -连环蛋白在 GSK3 β -CK1 α -Axin-APC 复合物作用下磷酸化、泛素化,进而降解。然而,当经典 Wnt 信号通路激活后,Wnt 配体与其细胞表面受体卷曲同源物(FZD)和共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(Lrp5/6)结合,形成 Fz-LRP6 复合体,并将 Dvl 和 Axin 招募到血浆膜中进行结合,阻止 GSK3 与 LRP6 在胞质尾区的结合和磷酸化,从而使得胞质内的 β -连环蛋白聚集。 β -连环蛋白在细胞质中积累到一定水平后转移至细胞核中,与转录因子的 T 细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)家族相互作用,形成复合物调节靶基因的表达^[13]。经典 Wnt 信号通路具有调控肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡及侵袭等生物学功能。Wnt/ β -连环蛋白通路与子宫平滑肌瘤的发生发展密切相关^[14]。

2 经典 Wnt 信号通路与 UL 的发生发展

2.1 Wnt 蛋白与 UL 的发生发展

Wnt 是一种分泌型糖蛋白,具有分泌的 N 端信号肽,并在调节发育过程和成人组织稳态中起重要作用。其 Wnt 配体是独特的,可以激活不同受体介导的信号转导通路。目前发现 19 种 Wnt 蛋白中至少有 7 种(Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3a、Wnt4、Wnt8 和 Wnt10b)在 Wnt/ β -连环蛋白信号通路中发挥作用。子宫平滑肌瘤细胞存在多个 Wnt 配体和受体的表达^[15]。此外,一项随机对照研究^[16]发现,使用调脂药可以显著降低 Wnt4 及其受体 LRP5 的表达,进而抑制 UL 生长趋势,表明经典 Wnt 信号通路是 UL 发生发展的关键因素。以上研究证实,Wnt 蛋白与 UL 密切相关,因此,通过靶向干预上游 Wnt 蛋白,阻断 β -连环蛋白信号通路相关因子传入下游,可能有利于抑制 UL 的发生发展。

2.2 β -连环蛋白与 UL 的发生发展

β -连环蛋白(β -catenin)作为经典 Wnt 信号通路中实现细胞核内外信号转导的关键信号因子,通

常在细胞中保持低水平状态。目前发现其在细胞增殖、分化和凋亡等方面起重要的调节作用,其异常激活与肿瘤浸润和转移,肿瘤细胞免疫逃避有关^[17]。最近一项研究^[9]表明,对比瘤旁正常子宫肌细胞,UL 细胞核 β -连环蛋白、cyclin D1、c-Myc 表达明显增高,且雌激素和组蛋白脱乙酰酶通过调节 β -连环蛋白核易位,进而诱导 UL 细胞凋亡和细胞周期停止。此外,El Sabeih 等^[16]研究表明,使用药物抑制总 β -连环蛋白的表达,可以减少 UL 体积。因此, β -连环蛋白是经典 Wnt 信号通路影响 UL 细胞增殖、分化功能的重要中间环节,然而现有部分研究停留在初级理论阶段,需要深入研究证实。

2.3 Wnt 受体蛋白与 UL 的发生发展

Wnt 受体蛋白包括卷曲蛋白(Frizzled,FZD)家族和低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor related protein,Lrp)。FZD 与 Lrp5/6 作为 Wnt 蛋白的共受体,可以被来自 Dkk(Dickkopf)家族的分泌蛋白拮抗,然后分泌蛋白与 Lrp5/6 以高亲和力结合,从而抑制 Wnt 信号通路相关因子,起到抑制肿瘤发生发展的作用^[18]。现有研究经典 Wnt 信号通路治疗 UL 缺少有价值的实验验证,仍需大量证据证实经典 Wnt 信号通路中 FZD、Lrp 对子宫平滑肌瘤发生发展的影响。

3 经典 Wnt 信号通路与 UL 细胞凋亡

UL 是由失调的子宫平滑肌细胞和成纤维细胞组成,越来越多的证据^[19-20]支持 UL 起源于子宫肌层干细胞转化为肿瘤诱导细胞的假说。Ono 等^[21]通过体外试验和异种移植实验指出,UL 干细胞通过旁分泌途径与成熟的子宫肌层细胞相互作用,导致 UL 细胞的增殖和细胞外基质的积累,证实了 UL 发生过程中经典 Wnt 信号通路可将瘤旁子宫平滑肌细胞转化为子宫平滑肌瘤细胞。

细胞外基质(ECM)是肿瘤微环境的重要组成部分,在肿瘤发展和转移中起着关键作用,其中纤连蛋白、I 型和 III 型胶原蛋白、波形蛋白等结构蛋白,导致 UL 纤维化^[22-23]。细胞表面受体将信号从 ECM 转换至细胞内,ECM 调节各种细胞功能,如生存、生长、迁移和分化,对保持正常的稳态至关重要;其失调可能导致肿瘤进展。在进行基因敲除、过表达和沉默等体外实验操作后,Wnt/ β -连环蛋白信号通路被抑制时,ECM 相关基因和蛋白质表

达增加^[24]。此外,ECM 形成与积累受到 Wnt 信号通路的激活^[25]。经典 Wnt 信号通路在 UL 的细胞外基质的形成和积累中起着关键作用^[14]。因此,经典 Wnt 信号通路被激活时,调节 ECM 相关基因和蛋白表达,将会导致 UL 细胞的凋亡。

4 UL 经典 Wnt 信号通路的治疗靶向性

可用于治疗 UL 的药物有限,而且这些药物有多种副作用,多数有临床症状的女性都需要依靠手术来缓解症状^[26]。调脂药物通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路关键蛋白(如 Wnt4、 β -连环蛋白、Lrp6、Axin2 和 cyclin D1)的表达,从而抑制子宫平滑肌瘤干细胞发育和生长^[27]。Carbajo-García 等^[28]通过逆转 UL 细胞 DNA 甲基化,可以明显抑制细胞增殖、ECM 形成且降低经典 Wnt 信号通路关键蛋白的表达。通过适量补充维生素 D、口服桂枝茯苓胶囊,均可有效抑制经典 Wnt 信号通路关键蛋白的表达,进而抑制子宫平滑肌瘤发生发展^[29-30]。

多种药物可以通过调控经典 Wnt 信号通路进而控制 UL 发生发展,因此,经典 Wnt 信号通路是潜在的 UL 治疗靶点。然而,由于该通路可调节器官发育,抑制其的副作用仍需进一步研究。

5 小结与展望

经典 Wnt 信号通路在 UL 中的作用机制是妇科领域研究常见的问题之一,其机制尚不明确。经典 Wnt 信号通路在 UL 细胞的发生发展、细胞凋亡以及治疗靶向性等方面均起重要的调控作用,且 Wnt 信号通路中的相关蛋白(包括 Wnt 蛋白、 β -连环蛋白、Wnt 受体蛋白 FZD、Lrp 等)与 UL 的发生发展有密切联系。

通过靶向干预经典 Wnt 信号通路的相关靶点来调节其信号通路,从而改变通路中蛋白水平的表达,最终影响 Wnt 信号通路调控的生物学效应,为 UL 的靶向治疗提供了新的理论研究方向。目前,关于 UL 的发病机制尚不清楚,仍有许多具体调控机制处于实验和探索阶段。如 Wnt 信号通路中分子调控机制与 UL 细胞之间的关系还需进一步探索;非经典 Wnt 信号通路在 UL 中的作用还不够明确,也未得到充分的证实。此外,Wnt 信号通路可调控子宫肌干细胞的分化表达,促进 UL 形成,而对 Wnt 信号通路的抑制的是否影响生育也需要进

一步的研究。由于 UL 的发病机制复杂多样,未来的研究中应继续深入阐明 Wnt 信号通路对 UL 发生发展的具体机制,以为临床治疗 UL 提供可行性方案。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] El-Balat A, DeWilde RL, Schmeil I, et al. Modern myoma treatment in the last 20 years: A review of the literature [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018; 4593875. DOI: 10.1155/2018/4593875.
- [2] Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review [J]. *BJOG*, 2017, 124(10): 1501-1512. DOI: 10.1111/1471-0528.14640.
- [3] 吉宁, 王黎君, 刘世炜, 等. 1990 年与 2016 年中国女性子宫纤维瘤的疾病负担研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(2): 160-164.
- [4] 李雅. 中药化癥汤治疗子宫肌瘤的临床疗效分析 [J]. *当代临床医刊*, 2022, 35(3): 49-50.
- [5] Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, et al. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(4): 319. e1-319. e20. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.017.
- [6] Lu B, Wang Q, Yan L, et al. Analysis of pregnancy outcomes after laparoscopic myomectomy: A retrospective cohort study [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022; 9685585. DOI: 10.1155/2022/9685585.
- [7] Zhu W, Mao S, Chen Y, et al. Analysis of clinical efficacy of laparoscopic single-site surgery for uterine fibroids [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022; 5606998. DOI: 10.1155/2022/5606998.
- [8] Perutelli A, Domenici L, Garibaldi S, et al. Efficacy and safety of robotic-assisted surgery in challenging hysterectomies—a single institutional experience [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(4): 1235-1240. DOI: 10.26355/eurev_202202_28115.
- [9] Ali M, Shahin SM, Sabri NA, et al. Activation of β -catenin signaling and its crosstalk with estrogen and histone deacetylases in human uterine fibroids [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): e1517-e1535. DOI: 10.1210/clinem/dgz227.
- [10] Aman AJ, Fulbright AN, Parichy DM. Wnt/ β -catenin regulates an ancient signaling network during zebrafish scale development [J]. *Elife*, 2018, 7; e37001. DOI: 10.7554/eLife.37001.

- [11] Steinhart Z, Angers S. Wnt signaling in development and tissue homeostasis [J]. *Development*, 2018, 145 (11): dev146589. DOI:10.1242/dev.146589.
- [12] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. *Cell*, 2017, 169(6):985-999. DOI:10.1016/j.cell.2017.05.016.
- [13] Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease [J]. *Cell*, 2012, 149 (6): 1192-1205. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012.
- [14] El Sabeh M, Saha SK, Afrin S, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(9): 3513-3536. DOI: 10.1007/s11010-021-04174-6.
- [15] Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: A comprehensive review [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(6):863-877. DOI:10.1002/cbin.11797.
- [16] El Sabeh M, Saha SK, Afrin S, et al. Simvastatin inhibits Wnt/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma [J]. *Endocrinology*, 2021, 162 (12): bqab211. DOI: 10.1210/endo/bqab211.
- [17] Wang Z, Li Z, Ji H. Direct targeting of β -catenin in the Wnt signaling pathway: Current progress and perspectives [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41 (4): 2109-2129. DOI: 10.1002/med.21787.
- [18] Davidson G. LRP6 in WNT signalling [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2021, 269:45-73. DOI:10.1007/164_2021_526.
- [19] Falahati Z, Mohseni-Dargah M, Mirfakhraie R. Emerging roles of long Non-coding RNAs in uterine leiomyoma pathogenesis: a rReview [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(4): 1086-1101. DOI:10.1007/s43032-021-00571-w.
- [20] Chuang TD, Rehan A, Khorrarn O. Functional role of the long noncoding RNA X-inactive specific transcript in leiomyoma pathogenesis [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115 (1): 238-247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.024.
- [21] Ono M, Qiang W, Serna VA, et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth [J]. *PLoS One*, 2012;7 (5):e36935. DOI:10.1371/journal.pone.0036935.
- [22] Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics [J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(1):59-85. DOI:10.1093/humupd/dmx032.
- [23] Leppert PC, Jayes FL, Segars JH. The extracellular matrix contributes to mechanotransduction in uterine fibroids [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2014, 2014: 783289. DOI:10.1155/2014/783289.
- [24] Xiao J, Li Y, Cheng G, et al. Zoledronate promotes ECM degradation and apoptosis via Wnt/ β -catenin [J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17 (1): 768-780. DOI: 10.1515/med-2022-0463.
- [25] Ferrari N, Ranftl R, Chicherova I, et al. Dickkopf-3 links HSF1 and YAP/TAZ signalling to control aggressive behaviours in cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 130. DOI: 10.1038/s41467-018-07987-0.
- [26] 周艳红, 巫海婷, 张仁茹, 等. 自制标本取物袋在腹腔镜子宫肌瘤剔除术中的应用 [J]. *济宁医学院学报*, 2021, 44 (5): 331-334. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2021.05.007.
- [27] Afrin S, Ali M, El Sabeh M, et al. Simvastatin inhibits stem cell proliferation in human leiomyoma via TGF- β 3 and Wnt/ β -Catenin pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(5):1684-1698. DOI:10.1111/jcmm.17211.
- [28] Carbajo-García MC, Corachán A, Segura-Benitez M, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine inhibits cell proliferation, extracellular matrix formation and Wnt/ β -catenin pathway in human uterine leiomyomas [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19 (1): 106. DOI: 10.1186/s12958-021-00790-5.
- [29] Chen L, Chen H, Yang Q, et al. Guizhi Fuling Capsule inhibits uterine fibroids growth by modulating Med12-mediated Wnt/ β -Catenin signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 290: 115115. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115115.
- [30] Corachán A, Trejo MG, Carbajo-García MC, et al. Vitamin D as an effective treatment in human uterine leiomyomas independent of mediator complex subunit 12 mutation [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115 (2): 512-521. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.049.

(收稿日期 2021-12-26)

(本文编辑:石俊强)