

DOI: 10.13376/j.cblls/2021050

文章编号: 1004-0374(2021)04-0460-06

Frizzled-7靶向治疗的抗肿瘤研究进展

赵慧杰^{1,2,3}, 王进^{2*}, 解伟^{2,3,4*}

(1 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093; 2 上海健康医学院药学院, 上海 201318;
3 上海市分子影像学重点实验室, 上海 201318; 4 上海理工大学研究生院, 上海 200093)

摘要: Wnt 信号通路在物种进化过程中高度保守, 并在肿瘤的发生发展中发挥至关重要的作用。Frizzled(Fzd) 蛋白是 Wnt 受体家族, 该家族中有 10 个成员蛋白, Frizzled-7 (Fzd7) 为成员之一。研究表明, Fzd7 在多种恶性肿瘤中被显著上调, 通过激活 Wnt 通路调控细胞增殖、肿瘤侵袭与迁移, 并影响肿瘤细胞干性。Fzd7 的上调与肿瘤化疗耐受以及患者的低生存率显著相关, 靶向 Fzd7 在体内外均表现出了良好的抗肿瘤效果。因此, Fzd7 是恶性肿瘤潜在的治疗靶点。该文对 Fzd7 在癌症中的表达与功能以及 Fzd7 的靶向治疗作一综述。

关键词: Frizzled-7; Wnt 信号通路; β -catenin; 靶向治疗; 肿瘤
中图分类号: R730.5 **文献标志码:** A

Progress in anti-tumor research of Frizzled-7-targeting therapy

ZHAO Hui-Jie^{1,2,3}, WANG Jin^{2*}, XIE Wei^{2,3,4*}

(1 School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2 School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China; 3 Shanghai Key Laboratory of Molecular Imaging, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China; 4 Graduate School, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: Wnt signaling pathway is highly conserved throughout evolution and plays a critical role in cancer development and progression. Wnt receptor family contains 10 members, and Frizzled-7(Fzd7) is one of key receptors. It has been demonstrated that Fzd7 is up-regulated in multiple malignancies, and involved in the proliferation, invasion, migration of tumor cells via activating Wnt signaling pathway. In addition, Fzd7 plays a key role in stem cell biology. The aberrant up-regulation of Fzd7 is significantly associated with the chemotherapy tolerance and inferior survival rates of tumor patients. Furthermore, targeted therapy of Fzd7 exhibits potent anti-cancer activity in vitro and in vivo. In conclusion, Fzd7 may serve as a potential therapeutic target in cancer treatment. In this article, we summarized the expression and function of Fzd7 and reviewed Fzd7-targeting therapy.

Key words: Frizzled-7; Wnt signaling pathway; β -catenin; targeted therapy; tumor

癌症是世界范围内一个主要的健康问题, 在中国, 随着发病率和死亡率的升高, 癌症也已经成为死亡的主要原因, 同时也是主要的公共卫生问题^[1]。传统的手术治疗及放化疗的疗效有限, 患者预后不佳, 远不能满足癌症患者的治疗需求。相较于以上治疗方法, 靶向治疗针对肿瘤细胞的恶性表型分子, 作用于肿瘤生长与存活的特异性细胞受体以及信号转导通路, 从而达到抑制肿瘤的目的, 其特异性更

强, 对正常细胞的毒副作用更小, 逐步成为精准治疗癌症的重要手段^[2-3]。Wnt 信号通路是参与肿瘤

收稿日期: 2020-09-14; 修回日期: 2020-11-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81703401); 上海市教育委员会和上海市教育发展基金会“晨光计划”(18-CG72); 上海市分子影像学重点实验室(18DZ2260400)

*通信作者: E-mail: xiewei22400@126.com (解伟);
jierawang@126.com (王进); Tel: 021-65887579

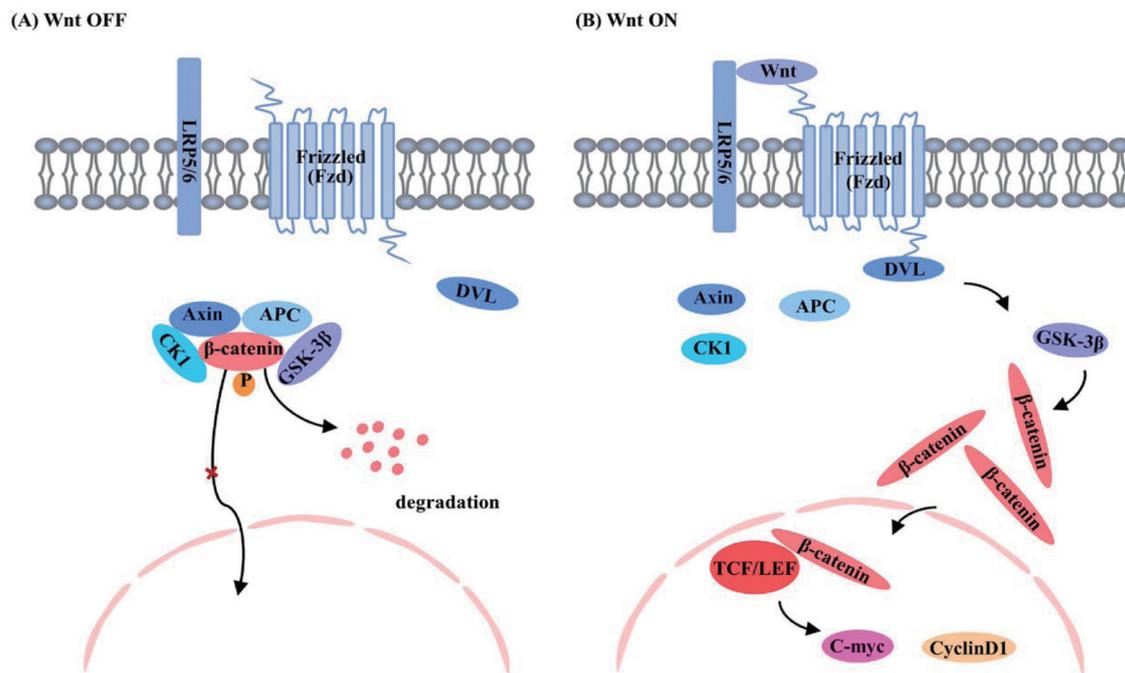
细胞增殖、分化、迁移、凋亡和存活调节的关键信号通路之一^[4]。大量研究表明,在多种癌症(包括肝细胞癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌以及宫颈癌)中均发现Wnt信号通路异常活跃,同时其受体之一Fzd7被显著上调^[5-7]。Fzd7参与肿瘤的侵袭、转移、血管新生,并调节肿瘤干细胞行为,成为多种恶性肿瘤的潜在治疗靶点,靶向Fzd7有望为多种恶性肿瘤的临床治疗提供新思路。

1 Wnt信号通路和Fzd7受体

Wnt信号转导可大致分为经典和非经典信号途径。经典Wnt途径的关键是有稳定的 β -catenin积累,当Wnt信号通路处于非激活状态时(图1A), β -catenin在细胞质中的积累及向细胞核的转移受到抑制,无法完成Wnt信号转导;当Wnt信号通路被激活时(图1B),Wnt蛋白与受体Fzd蛋白及共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/LRP6)形成三元复合物,该复合物激活Disheveled(DVL),抑制糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)酶活,从而抑制 β -catenin的磷酸化,促进 β -catenin的核转移,

转运至核内的 β -catenin通过与T细胞因子/淋巴增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)结合诱导Wnt通路下游靶基因的表达。非经典Wnt途径包括钙(Wnt/Ca²⁺)途径和平面细胞极性(Wnt/planar cell polarity, Wnt/PCP)途径。在共受体酪氨酸激酶受体(Ror2)存在的情况下,Fzd响应Wnt蛋白激活非经典Wnt信号通路。在Wnt/Ca²⁺信号通路中,细胞内的Ca²⁺水平升高并激活Ca²⁺依赖性蛋白激酶,在癌症发展过程中,该通路的失调可能会影响细胞骨架重排和细胞活性等生理过程^[8-9]。Wnt/PCP信号通路介导的细胞极化对于细胞的不对称分裂及细胞定向运动至关重要,是哺乳动物胚胎发育过程中细胞运动、迁移和侵袭的基础,已有研究证实,Wnt/PCP信号通路在癌症的发生与发展过程中起正向调节作用^[10-13]。

Fzd蛋白是一类具有7次跨膜分子结构的Wnt受体家族,哺乳动物中有10个家族成员(Fzd1~Fzd10)^[14],家族的每个成员都可以与19种Wnt亚型中的一种以上相互作用,以激活经典或非经典Wnt信号通路^[15]。Fzd7是Fzd受体家族成员之一,1998年人类Fzd7被首次克隆和鉴定^[16];随后的研究表明,Fzd7是



(A) Wnt蛋白未与细胞膜表面Fzd蛋白及LRP5/6蛋白结合, β -catenin在腺瘤样结肠息肉癌蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)、轴抑制蛋白2(axis inhibition protein 2, Axin2)、GSK-3 β 及酪蛋白激酶1(casein kinase, CK1)形成的破坏复合物中磷酸化和泛素化,最终在细胞质中被降解,无法完成核转移以诱导Wnt/ β -catenin信号转导。(B) Wnt蛋白与Fzd受体蛋白及LRP5/6共受体蛋白结合,激活Wnt/ β -catenin信号通路,并抑制GSK-3 β 对 β -catenin的磷酸化作用,稳定的 β -catenin转移至细胞核内并与转录因子复合物TCF/LEF结合以调节C-myc、CyclinD1等Wnt/ β -catenin信号通路下游靶基因的转录与表达。

图1 经典Wnt信号通路

Fzd受体家族中唯一可以激活Wnt途径每个分支(Wnt/ β -catenin途径、Wnt/PCP途径和Wnt/ Ca^{2+} 途径)的成员^[17],在调节细胞极性、胚胎发育等生命活动以及肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[18]。

2 Fzd7靶向治疗

近年来,有关Fzd7与肿瘤的研究一直不断,在多种恶性肿瘤中发现Fzd7的过度表达与Wnt信号的异常激活及肿瘤恶性程度密切相关,且肿瘤干细胞中Fzd7的上调与肿瘤化疗耐受以及患者的低生存率显著相关。另外,Fzd7在特定环境中的功能暗示选择性靶向Fzd7可以在不影响正常组织稳态的前提下治疗癌症。研究表明,通过单一靶向Fzd7受体抑制Wnt信号通路已显示出良好的抗肿瘤效果^[6,17]。因此,以Fzd7为靶点的靶向治疗成为抗肿瘤研究的新焦点。

2.1 三阴性乳腺癌

在中国,乳腺癌发病人数和死亡人数分别占世界的12.2%和9.6%,是女性癌症死亡的主要原因,给广大女性造成严重困扰^[1,19],其中三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)预后差、复发率高,迫切需要有效的治疗方法。Wnt/ β -catenin信号通路对乳腺癌的发生发展非常重要^[7],尤其是TNBC^[20],该信号通路中Fzd7、LRP6及转录因子7(transcription factor 7, TCF7)等相关基因均显著上调。值得注意的是,Fzd7是Fzd家族中在TNBC与non-TNBC中表达差异最大的成员蛋白。使用慢病毒载体将Fzd7的短发夹RNA(Fzd7 shRNA)转染至TNBC衍生细胞系MDA-MB-231细胞中,并将敲除Fzd7的MDA-MB-231细胞接种NOD-SCID IL2rg雌性小鼠,结果显示Fzd7 shRNA可阻断MDA-MB-231细胞的Wnt信号,并显著抑制TNBC肿瘤的生长^[21]。Chakrabarti等^[22]指出,Fzd7是 $\Delta Np63$ 的直接靶标,在Wnt1驱动的肿瘤细胞中敲低Fzd7使肿瘤球形成率下降,肿瘤潜伏期增加,肿瘤负荷降低,MDA-MB-231和SUM-1315细胞的肿瘤移植成活率显著下降。Zhou等^[23]发现,CDDO-Me通过靶向LRP6和Fzd7复合物拮抗Wnt/ β -catenin信号转导,显著抑制乳腺癌Hs578T细胞的肿瘤球形成,并下调肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)标记基因——LGR5、Oct4、Snail和Slug。

随着对肿瘤关键靶点认识的深入及抗体制备技术的飞速发展,肿瘤的抗体治疗已经成为抗肿瘤领域的研究热点,抗体类靶向药物也逐渐成为肿瘤临

床治疗的主力军。Wnt蛋白家族与Fzd7受体结合并激活下游信号通路^[24],Fzd7蛋白的N端胞外结构域半胱氨酸丰富区(cysteine-rich domain, CRD)在其中发挥了关键作用。OncoMed公司开发出一种靶向Fzd7 CRD结构域的单抗OMP-18R5(vantictumab),目前正处于晚期NSCLC、晚期人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性乳腺癌以及晚期胰腺癌的I期临床试验中^[5]。Diamond等^[25]在vantictumab的开放性Ib期临床试验(Clinical-Trials.gov NCT01973309)中,纳入了局部复发或转移性HER2阴性乳腺癌病例(包括TNBC),试验中患者需接受紫杉醇(90 mg/m², d₁、d₈、d₁₅)和vantictumab(3.5~14 mg/kg, d₁、d₁₅或3~8 mg/kg, d₁)的联合治疗,28天为1周期。结果显示,总有效率为31.3%,临床受益率为68.8%;中位无进展生存期为3.8个月(95% CI 3.4~5.3),中位总生存期为12.7个月(95% CI 9.3~16.4);结果表明vantictumab与紫杉醇的联合治疗耐受性好,疗效良好。另有研究表明,OMP-18R5除了可以和Fzd7结合之外,还可与Fzd家族中的Fzd1/2/5/8发生交叉反应,其通过靶向Fzd1/2/5/7/8拮抗Wnt信号通路,可抑制多种恶性肿瘤的生长且可以和化疗药物联合使用,降低肿瘤起始细胞的频率^[5]。Nickho等^[26]用噬菌体展示技术筛选出了靶向Fzd7的高亲和力和单链抗体(single-chain fragment variable, scFv),筛选获得的scFv能够阻断Wnt和Fzd7的相互作用,并通过诱导细胞凋亡来抑制TNBC细胞系MDA-MB-231的生长,该特异性靶向Fzd7的scFv具有进一步开发成为TNBC靶向治疗药物的潜力。Riley和Day^[27]研发出了Fzd7抗体-纳米壳偶联物(Fzd7 antibody-nanoshell conjugates, Fzd7-NS),相比Fzd7抗体,该偶联物显示出了更强的Wnt通路抑制作用,并且可以更有效地抑制TNBC细胞的增殖。Fzd7-NS可以与抗原多价结合从而增强药效,以较低的药物剂量来达到相同的药物效应,从而有效提高Fzd7-NS的安全性及有效性。这种新型的抗体-纳米材料偶联技术大大增加了抗体的有效性,为抗体药物设计提供了新的方向,也为TNBC的治疗提供了新的候选方案。

除了靶向Fzd7抗体,Zhang等^[28]筛选了小分子化合物SRI37892,使其靶向Fzd7的跨膜结构域,抑制LRP6磷酸化并下调细胞质中 β -catenin水平,从而阻断Wnt信号的转导,在功能上抑制TNBC细胞系Hs578T和BT549的活力和集落形成;Xie

等^[29]设计了重组可溶性肽片段 rhFzd7, 通过竞争性结合 Wnt 配体拮抗 Fzd7, 可有效诱导 TNBC 细胞凋亡并抑制其增殖和侵袭, 经体内研究显示, rhFzd7 可增强多西他赛的抗 TNBC 活性。

2.2 肝细胞癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球最常见的肝恶性肿瘤, 治疗选择有限, 最近研究发现对于激活 Wnt 信号通路至关重要的 Fzd7 受体是 HCC 潜在的治疗靶标。Xue 等^[4]在高表达 Fzd7 的 HCC 中研究发现, 在转染 Fzd7 shRNA 的 HepG2 和 Huh-7 细胞中, Fzd7 和 β -catenin 蛋白表达水平明显降低, 细胞的凋亡率显著增加, 细胞增殖被明显抑制。Wei 等^[30]研究发现, Fzd7 胞外结构域的可溶性肽片段 sFzd7 通过与细胞膜表面 Fzd7 竞争性结合 Wnt 配体, 抑制 HCC 中的 Wnt/ β -catenin 信号转导, 降低了高表达 Fzd7 mRNA 的 HCC 细胞系 (HepG2、Hep40 和 Huh7) 的存活率, 并且对正常的肝细胞的生存能力无影响; 此外, sFzd7 增强了阿霉素对体外肝癌细胞和体内 Huh7 异种移植瘤的生长抑制作用, 因此 Fzd7 可溶性肽有潜力成为抗 HCC 的候选药物。Nambotin 等^[31]设计的小干扰肽 RHPDs 包含 Fzd7 胞质尾区与 DVL 蛋白相互作用的氨基酸序列 (KTLQSW), 且具有膜渗透性, 进入细胞后可与 Fzd7 竞争性结合 DVL 来阻断 HCC 中 Wnt 信号的转导, 降低癌细胞的存活率。进一步研究表明, RHPDs 可能是通过调节 β -catenin 和蛋白激酶 C δ (Protein kinase C δ , PKC δ) 的活性从而表现出体内外抗 HCC 活性。MicroRNAs (miRNAs) 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 参与转录后基因表达调控, 在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用, 其已成为新型靶向治疗的有效工具^[32-34]。Wu 等^[35]证明 miR-542-3p 可以通过靶向 Fzd7 来阻断 Wnt 信号转导, 从而抑制 HCC 细胞生长。此外, miR-504 也被证实可直接靶向 Fzd7 mRNA 的 3'-UTR, 在 mRNA 及蛋白水平下调 HCC 细胞系中 Fzd7 的表达, 从而抑制 Wnt 信号通路^[36]。

2.3 结直肠癌

结直肠癌是最常见的消化道肿瘤之一, 近 10 年来我国结直肠癌的发病率和死亡率均呈上升趋势, 原因之一就是缺乏有效的靶向治疗方法。研究发现, Fzd7 蛋白在结肠癌组织和各种结肠癌细胞系中大量表达^[37]。Ueno 等^[38]用小分子干扰 RNA (siRNA) 转染 HCT-116 细胞敲低 Fzd7 的表达, 结

果表明 c-Jun 的表达、JNK 和 c-Jun 的磷酸化以及 RhoA 的激活被抑制, 细胞的活力和侵袭活性均有所降低。由此证明, Fzd7 有潜力成为结直肠癌治疗的新靶点。Nile 等^[24]开发的 Fzd7 受体选择性肽拮抗剂 dFzd7-21 通过与 Fzd7 CRD 在脂质结合域附近的新位点结合, 改变二聚体界面进而破坏 Wnt-Fzd7-LRP 三元复合物的形成, 从而抑制 Wnt 信号转导, 尽管文中尚未证明 dFzd7-21 的抗癌作用, 但 dFzd7-21 能够抑制 Lgr5⁺ 肠干细胞功能, 这表明其具有潜在的抗结直肠癌作用。

2.4 其他恶性肿瘤

在胃癌细胞中, Li 等^[39]证明 Fzd7 可以通过经典的 Wnt 信号通路介导胃肿瘤干细胞的自我更新能力和上皮间质转化 (epithelial-Mesenchymal transition, EMT), 且胃癌患者的肿瘤分期及生存差与 Fzd7 高表达显著相关, 在具有高度侵袭性的胃癌细胞系中用 RNA 干扰技术 (RNAi) 沉默 Fzd7 基因后, 发现 Fzd7 的缺失下调了干性基因、与 CSC 相关的表面抗原 (CD24、CD44 和 CD133) 和多重耐药转运蛋白基因的表达, 并且抑制了胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

Condello 等^[40]首次在卵巢肿瘤中证实了 Fzd7 受体与组织型转谷氨酰胺酶 2 (transglutaminase 2, TG2) 共定位, 并指出, 在卵巢癌干细胞 (ovarian cancer stem-like cell, OCSC) 中, TG2 通过与 Fzd7 的直接相互作用促进 Wnt 信号转导, Fzd7 敲低抑制卵巢癌细胞系 OVCAR5 和 SKOV3 来源的干细胞球形增殖并阻止响应 Wnt3A 和 Wnt7A 的靶基因表达。Asad 等^[41]发现, RNAi 敲除 Fzd7 基因可以抑制卵巢癌细胞系 CH1、PA-1 和 OV-17R 的细胞增殖以及 EMT, 并增加基于钙黏着蛋白 (cadherin) 的细胞间黏附。

Liu 等^[42]在胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 中发现, miR-504 可通过抑制 Fzd7 来阻断 Wnt/ β -catenin 通路信号转导, 进而抑制 GBM 细胞迁移、侵袭和 EMT。

Xie 等^[43]在舌鳞状细胞癌 (tongue squamous cell carcinoma, TSCC) 研究中首次明确 Fzd7 作为 SOX8 的直接靶点介导 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而调节 TSCC CSC 的顺铂耐药性、潜在致瘤能力以及体内自我更新能力, 并发现 SOX8-Fzd7-Wnt/ β -catenin 轴的异常活跃与患者的不良预后相关。

Fujii 等^[44]设计的小分子干扰剂 FJ9 通过干扰 Fzd7 与 DVL 的 PDZ 域结合, 下调经典 Wnt 信号转

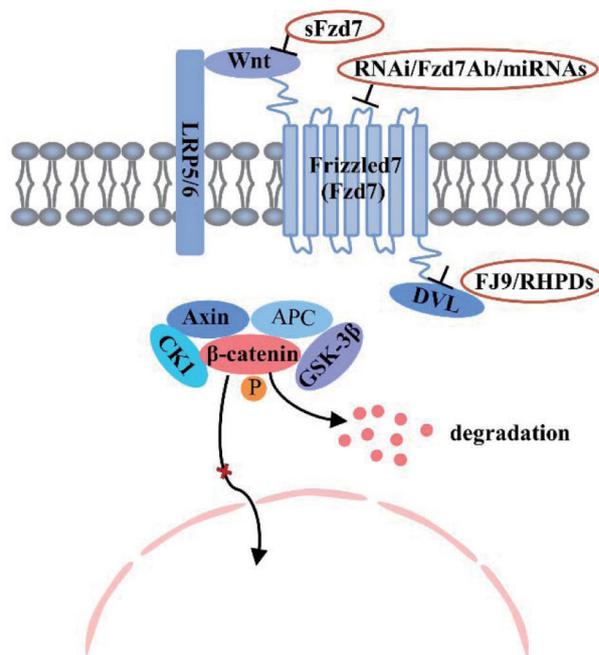
导, 从而有效抑制 H460 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 移植瘤的生长, 达到抗肿瘤的目的。

3 总结与展望

Fzd7 是 Fzd 家族中参与癌症发展和进程的关键因素, 在多种恶性肿瘤中显示与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭以及肿瘤细胞干性密切相关。此外, Fzd7 参与调节肿瘤血管生成, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是其靶基因之一, 对 Fzd7 进行基因敲除可以显著抑制肿瘤血管新生^[45]。近年来, 针对 Fzd7 的靶向药物开发已成为抗肿瘤领域研究的热点。小干扰肽和小分子抑制剂、可溶性肽、RNAi 以及 miRNAs 等都能够成功干扰 Fzd7 作用从而降低 Wnt 信号通路活性, 达到抗肿瘤目的, 但其稳定性和特异性仍有待优化, 目前仅处于临床前研究阶段。相比而言, 靶向 Fzd7 的抗体类药物具有卓越的靶向性、低的毒副作用, 并且具有潜在的免疫激活作用, 是最具有临床转化前景的靶向治疗方法。OncoMed 公司使用噬菌体展示技术开发的抗体 OMP-18R5 当前已处于 I 期临床试验阶段中, 具有较好的临床应用前景。另外, 靶向 Fzd7 的抗体也可作为生物导弹, 与化疗药物或纳米材料偶联, 将化疗药物或纳米材料靶向至肿瘤病灶, 大大提高其有效性, 减少对正常组织和器官的毒副作用。因此, 靶向 Fzd7 受体调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的抗体或将成肿瘤靶向治疗的潜在候选药物。综上, 本文对 Wnt/ β -catenin 信号通路的关键受体 Fzd7 在不同肿瘤中的功能及靶向治疗方法作了总结 (图 2), 望为包括三阴性乳腺癌、肝癌、结直肠癌在内的多种恶性肿瘤的靶向治疗提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115-32
- [2] 韩华正, 李永安. 三阴性乳腺癌分子靶向治疗的研究进展. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17: 470-4
- [3] 梁善斌. 肝细胞癌分子靶向及化疗药物治疗的研究进展. *内科*, 2017, 12: 498-500+504
- [4] Xue Y, Chen C, Xu W, et al. Downregulation of Frizzled-7 induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through inhibition of NF- κ B. *Oncol Lett*, 2018, 15: 7693-701
- [5] Gurney A, Axelrod F, Bond CJ, et al. Wnt pathway inhibition via the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors. *Proc Natl*



注: 几种直接或间接靶向 Fzd7 受体拮抗 Wnt/ β -catenin 信号通路的方法: 小干扰肽 RHPDs 和小分子抑制剂 FJ9 与 Fzd7 竞争性结合 DVL, 从而破坏 Fzd7 与 Dvl 的相互作用; 可溶性 Fzd7 肽与 Fzd7 竞争性结合 Wnt 蛋白, 并抑制 Wnt 蛋白与 Fzd7 的 CRD 域相互作用; miRNAs、抗 Fzd7 抗体 (Fzd7 Ab) 及 RNAi 直接靶向 Fzd7 受体, 阻断 Wnt 通路的信号转导。

图2 Fzd7的肿瘤靶向治疗

- Acad Sci USA, 2012, 109: 11717-22
- [6] King TD, Zhang W, Suto MJ, et al. Frizzled7 as an emerging target for cancer therapy. *Cell Signal*, 2012, 24: 846-51
- [7] Polakis P. Drugging Wnt signalling in cancer. *EMBO J*, 2012, 31: 2737-46
- [8] Vargas JY, Loria F, Wu YJ, et al. The Wnt/ Ca^{2+} pathway is involved in interneuronal communication mediated by tunneling nanotubes. *EMBO J*, 2019, 38: e101230
- [9] Wang Q, Symes AJ, Kane CA, et al. A novel role for Wnt/ Ca^{2+} signaling in actin cytoskeleton remodeling and cell motility in prostate cancer. *PLoS One*, 2010, 5: e10456
- [10] Dyberg C, Papachristou P, Haug BH, et al. Planar cell polarity gene expression correlates with tumor cell viability and prognostic outcome in neuroblastoma. *BMC Cancer*, 2016, 16: 259
- [11] Puvirajesinghe TM, Bertucci F, Jain A, et al. Identification of p62/SQSTM1 as a component of non-canonical Wnt VANGL2-JNK signalling in breast cancer. *Nat Commun*, 2016, 7: 10318
- [12] VanderVorst K, Hatakeyama J, Berg A, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying planar cell polarity pathway contributions to cancer malignancy. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 81: 78-87
- [13] Kotrbová A, Ovesná P, Gybel T, et al. WNT signaling inducing activity in ascites predicts poor outcome in ovarian cancer. *Theranostics*, 2020, 10: 537-52

- [14] Dijksterhuis JP, Petersen J, Schulte G, et al. WNT/Frizzled signalling: receptor-ligand selectivity with focus on FZD-G protein signalling and its physiological relevance: IUPHAR review 3. *Br J Pharmacol*, 2014, 171: 1195-209
- [15] Janda CY, Waghray D, Levin AM, et al. Structural basis of Wnt recognition by Frizzled. *Science*, 2012, 337: 59-64
- [16] Sagara N, Toda G, Hirai M, et al. Molecular cloning, differential expression, and chromosomal localization of human frizzled-1, frizzled-2, and frizzled-7. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 252: 117-22
- [17] Pheesse T, Flanagan D, Vincan E. Frizzled7: a promising achilles' heel for targeting the Wnt receptor complex to treat cancer. *Cancers (Basel)*, 2016, 8: 50
- [18] Zeng CM, Chen Z, Fu L. Frizzled receptors as potential therapeutic targets in human cancers. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1543
- [19] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China. *Lancet Oncol*, 2014, 15: e279-89
- [20] Dey N, Barwick BG, Moreno CS, et al. Wnt signaling in triple negative breast cancer is associated with metastasis. *BMC Cancer*, 2013, 13: 537
- [21] Yang L, Wu X, Wang Y, et al. FZD7 has a critical role in cell proliferation in triple negative breast cancer. *Oncogene*, 2011, 30: 4437-46
- [22] Chakrabarti R, Wei Y, Hwang J, et al. Δ Np63 promotes stem cell activity in mammary gland development and basal-like breast cancer by enhancing Fzd7 expression and Wnt signalling. *Nat Cell Biol*, 2014, 16: 1004-13
- [23] Zhou L, Wang Z, Yu S, et al. CDDO-Me elicits anti-breast cancer activity by targeting LRP6 and FZD7 receptor complex. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 373: 149-59
- [24] Nile AH, de Sousa EMF, Mukund S, et al. A selective peptide inhibitor of Frizzled 7 receptors disrupts intestinal stem cells. *Nat Chem Biol*, 2018, 14: 582-90
- [25] Diamond JR, Becerra C, Richards D, et al. Phase Ib clinical trial of the anti-frizzled antibody vantiactumab (OMP-18R5) plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 184: 53-62
- [26] Nickho H, Younesi V, Aghebati-Maleki L, et al. Developing and characterization of single chain variable fragment (scFv) antibody against frizzled 7 (Fzd7) receptor. *Bioengineered*, 2017, 8: 501-10
- [27] Riley RS, Day ES. Frizzled7 antibody-functionalized nanoshells enable multivalent binding for WNT signaling inhibition in triple negative breast cancer cells. *Small*, 2017, 13: 10.1002/sml.201700544
- [28] Zhang W, Lu W, Ananthan S, et al. Discovery of novel frizzled-7 inhibitors by targeting the receptor's transmembrane domain. *Oncotarget*, 2017, 8: 91459-70
- [29] Xie W, Zhang Y, He Y, et al. A novel recombinant human Frizzled-7 protein exhibits anti-tumor activity against triple negative breast cancer via abating Wnt/ β -catenin pathway. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 103: 45-55
- [30] Wei W, Chua MS, Grepper S, et al. Soluble Frizzled-7 receptor inhibits Wnt signaling and sensitizes hepatocellular carcinoma cells towards doxorubicin. *Mol Cancer*, 2011, 10: 16
- [31] Nambotin SB, Lefrancois L, Sainsily X, et al. Pharmacological inhibition of Frizzled-7 displays anti-tumor properties in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2011, 54: 288-99
- [32] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 203-22
- [33] Vahidian F, Mohammadi H, Ali-Hasanzadeh M, et al. MicroRNAs and breast cancer stem cells: potential role in breast cancer therapy. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 3294-306
- [34] Wu KL, Tsai YM, Lien CT, et al. The roles of microRNA in lung cancer. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1611
- [35] Wu W, Dang S, Feng Q, et al. MicroRNA-542-3p inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by targeting FZD7/Wnt signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482: 100-5
- [36] Quan H, Li B, Yang J. MicroRNA-504 functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma through inhibiting Frizzled-7-mediated-Wnt/ β -catenin signaling. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 754-62
- [37] He B, Reguart N, You L, et al. Blockade of Wnt-1 signaling induces apoptosis in human colorectal cancer cells containing downstream mutations. *Oncogene*, 2005, 24: 3054-8
- [38] Ueno K, Hazama S, Mitomori S, et al. Down-regulation of frizzled-7 expression decreases survival, invasion and metastatic capabilities of colon cancer cells. *Br J Cancer*, 2009, 101: 1374-81
- [39] Li G, Su Q, Liu H, et al. Frizzled7 promotes epithelial-to-mesenchymal transition and stemness via activating canonical Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer. *Int J Biol Sci*, 2018, 14: 280-93
- [40] Condello S, Sima L, Ivan C, et al. Tissue transglutaminase regulates interactions between ovarian cancer stem cells and the tumor niche. *Cancer Res*, 2018, 78: 2990-3001
- [41] Asad M, Wong MK, Tan TZ, et al. FZD7 drives *in vitro* aggressiveness in stem-A subtype of ovarian cancer via regulation of non-canonical Wnt/PCP pathway. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1346
- [42] Liu Q, Guan Y, Li Z, et al. miR-504 suppresses mesenchymal phenotype of glioblastoma by directly targeting the FZD7-mediated Wnt- β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 358
- [43] Xie SL, Fan S, Zhang SY, et al. SOX8 regulates cancer stem-like properties and cisplatin-induced EMT in tongue squamous cell carcinoma by acting on the Wnt/ β -catenin pathway. *Int J Cancer*, 2018, 142: 1252-65
- [44] Fujii N, You L, Xu Z, et al. An antagonist of dishevelled protein-protein interaction suppresses β -catenin-dependent tumor cell growth. *Cancer Res*, 2007, 67: 573-9
- [45] Zhang L, Xiong W, Xiong Y, et al. 17 β -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ β -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22: 526-35