

DOI: 10.13376/j.cbls/2022152

文章编号: 1004-0374(2022)11-1386-08

Wnt/ β -catenin通路在肿瘤免疫和免疫治疗中的研究进展

李康华^{1,2,3}, 李星星², 吴凡², 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 上海健康医学院附属嘉定中心医院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: 异常激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路可诱导恶性肿瘤的发生发展并介导肿瘤免疫逃逸。该通路抑制剂已被证明可促进免疫细胞在肿瘤组织的浸润和激活, 并且可以与免疫检查点抑制剂联合提高其治疗效果, 提示干预 Wnt/ β -catenin 信号通路是免疫治疗的有益补充。该文就 Wnt/ β -catenin 信号通路在免疫细胞的发育、功能和激活等方面的作用进行总结, 并讨论了肿瘤细胞中异常激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路通过促进免疫检查点的表达等途径诱导肿瘤免疫逃逸, 接着对 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂在免疫治疗中的研究进展做了综述, 进一步丰富 Wnt/ β -catenin 信号通路参与肿瘤免疫的理论, 并为以 Wnt/ β -catenin 通路开发免疫治疗药物提供新的思路。

关键词: Wnt/ β -catenin 信号通路; 肿瘤免疫; 免疫治疗

中图分类号: R392; R73 **文献标志码:** A

Research progress of Wnt/ β -catenin pathway in tumor immunity and immunotherapy

LI Kang-Hua^{1,2,3}, LI Xing-Xing², WU Fan², 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, Jiading Central Hospital affiliated to Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China; 4 Graduate School of University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: Abnormally activated Wnt/ β -catenin signaling pathway can induce the occurrence and development of malignant tumors and mediate tumor immune escape. Inhibitors of this pathway have been shown to promote the infiltration and activation of immune cells in tumor tissues, and can be combined with immune checkpoint inhibitors to improve their therapeutic efficacy, suggesting that intervention of Wnt/ β -catenin signaling pathway is a beneficial complement to immunotherapy. This article summarizes the role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in the development, function and activation of immune cells, and discusses that abnormally activated Wnt/ β -catenin signaling pathway in tumor cells induces tumor immune escape by promoting the expression of immune checkpoints. Then, the research progress of Wnt/ β -catenin signaling pathway inhibitors in immunotherapy is reviewed. It is intended to further enrich the theory of Wnt/ β -catenin signaling pathway involved in tumor immunity, and provide new ideas for the development of immunotherapeutic drugs using Wnt/ β -catenin pathway.

Key words: Wnt/ β -catenin signaling pathway; tumor immunity; immunotherapy

收稿日期: 2022-03-24; 修回日期: 2022-05-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(81703401); 上海市卫生健康委员会科研项目(20214Y0516); 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建设项目(18DZ2260400)

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

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^[1]。Wnt/ β -catenin 通路被认为是癌症启动的关键驱动因素之一, 也是目前公认的肿瘤治疗潜在靶标。Wnt/ β -catenin 信号通路调控癌症发展的许多关键环节, 包括诱导肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 比例增加并促进肿瘤转移、肿瘤细胞生存和化疗耐药、促进肿瘤血管生成等^[2]。越来越多的研究表明 Wnt/ β -catenin 信号通路还与肿瘤微环境中的免疫反应密切相关, 且已被认定为与免疫逃逸相关的重要致癌信号通路之一^[3]。靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路可通过抑制肿瘤增殖、侵袭、转移, 促进免疫细胞在肿瘤组织的浸润及激活, 并改善肿瘤微环境而抑制肿瘤的发生发展^[4]。本文就 Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤免疫的关系以及 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂在肿瘤免疫治疗中的应用研究进展进行综述, 拟为肿瘤免疫治疗提供新的理论依据。

1 Wnt/ β -catenin信号通路与肿瘤免疫的关系

癌症基因组图 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 中患者的免疫组化分析显示, 80% 的实体肿瘤中存在 Wnt/ β -catenin 信号的过度激活, 细胞内 β -catenin 蛋白的活化水平与免疫细胞的浸润程度呈负相关, 而免疫细胞浸润是机体发挥免疫功能的基础。Wnt/ β -catenin 信号的上调可诱导肿瘤细胞逃避免疫监视, 使患者对化疗耐药和对免疫治疗响应低下, 增加肿瘤复发的可能^[5-6]。深入了解该通路与肿瘤免疫的内在关系可为肿瘤免疫逃逸提供合理的解释, 并为以 Wnt/ β -catenin 为靶点开发免疫治疗抑制剂提供理论依据。

1.1 免疫细胞Wnt/ β -catenin信号通路与肿瘤免疫的关系

1.1.1 树突状细胞

Wnt/ β -catenin 信号通路在树突状细胞 (dendritic cell, DCs) 的发育和功能发挥中起着至关重要的作用。肿瘤免疫周期启动失败通常是由于肿瘤新抗原缺乏、抗原呈递缺乏或 DCs 转化为调控状态^[7]。Wnt/ β -catenin 信号的过度激活会导致 DCs 转变为调节状态即耐受性 DCs, 诱导耐受免疫, 而不是免疫应答。其机制可能是由于 β -catenin 结合醛基脱氢酶 1 (aldehyde dehydrogenase 1, Aldh1) 的启动子从而驱动维甲酸 (retinoic acid, RA) 的合成, 而维甲酸是调节 DCs 促进耐受免疫反应的关键^[8]。

另外, DCs 表面的卷曲蛋白受体 (Frizzled class receptor, FZD) 会与癌细胞分泌的 Wnt 配体结合, 抑制白介素 -12 (interleukin-12, IL-12) 的表达, 促进吲哚胺 2,3- 双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) 的表达, 减弱 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗效果, 从而促进癌细胞的存活^[9]。综上, Wnt/ β -catenin 信号通路可通过多种途径调控 DCs, 并通过调控 DCs 参与 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐药。

1.1.2 T细胞

Wnt/ β -catenin 信号转导参与 T 细胞的发育、激活和分化。肿瘤免疫中最关键的细胞就是效应 T 细胞, 在肿瘤免疫中, DCs 和趋化因子 CXCL9 等激活效应 T 细胞, T 细胞浸润至肿瘤部位杀伤目标细胞^[10]。除了通过 DCs 间接调节效应 T 细胞外, Wnt/ β -catenin 调控的 MYC 基因表达直接影响效应 T 细胞的成熟, 过表达的 MYC 会导致 T 细胞凋亡和淋巴细胞减少, 并限制效应 T 细胞的生存^[11]。虽然异常活化的 Wnt/ β -catenin 信号可降低 T 细胞的存活, 促进免疫逃逸, 但 Wnt/ β -catenin 信号通路也可促进 CD8⁺ T 细胞向 T 记忆干细胞 (T stem cells memory, TSCM) 的分化, 促进肿瘤疫苗接种过程中功能性 T 记忆细胞的产生^[12]。因此, 如何平衡 Wnt/ β -catenin 信号通路与效应 T 细胞对肿瘤免疫具有重要的意义。

辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 能识别抗原, 分泌多种淋巴因子, 具有协助体液免疫和细胞免疫的功能, 主要包括 Th1、Th2 与 Th17 等亚型^[13]。Th1 所产生的干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 可增强免疫细胞对肿瘤抗原识别和效应 T 细胞浸润^[14]。已有研究表明, β -catenin 能够促进 CD4⁺ T 细胞向 Th1 和 Th2 分化, 且 β -catenin 可通过调控 ROR 相关孤儿受体 γ (RAR-related orphan receptor γ , ROR γ) 调控 Th17 中的 IL-17a 水平^[15]。虽然 Wnt 信号通路对 Th 细胞的发育至关重要, 但异常激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路会上调 IL-17, 下调 IFN- γ , 使肿瘤内 CD4⁺ T 细胞浸润降低, 阻碍 Th 细胞的抗肿瘤免疫^[16]。如何在不影响 Th 细胞成熟的情况下, 通过抑制 Wnt 信号来提高 Th 介导的肿瘤免疫还需要进一步的研究。

调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 由肿瘤细胞和免疫细胞分泌的趋化因子 CCL-28 等募集到肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 并抑制肿瘤免疫。Wnt/ β -catenin 信号通路的两个下游因

子 T 细胞因子 (T cell factor, TCF) 和淋巴增强因子 1 (lymphocyte enhancing factor 1, LEF1) 在维持 Treg 细胞的抑制肿瘤免疫功能和自身耐受方面起着至关重要的作用^[17]。异常激活的 Wnt/ β -catenin 信号通路可通过上调转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR) 等的表达来增强 Treg 对肿瘤免疫的抑制作用^[18]。人们还发现 Wnt5a/ β -catenin 通路会触发 DCs 中的脂肪酸氧化, 导致耐受性 DCs 和 Treg 细胞的生成^[19]。Treg 细胞中 β -catenin 的积聚增加抗凋亡蛋白 Bcl-X_L 的表达, 从而提高静息状态下 Treg 细胞的存活率, 诱导 Treg 细胞对免疫反应更强的抑制作用^[20]。

1.1.3 自然杀伤细胞

NK 细胞 (natural killer cell, NK) 属于先天免疫系统, 与 T 细胞不同, NK 细胞不需要抗原呈递就可以直接杀伤靶细胞, 且杀伤的效应不受主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 的限制, 这使得 NK 细胞在癌症免疫中发挥独一无二的作用^[21]。Wnt/ β -catenin 信号通路与 NK 细胞的发育和激活密切相关: Valencia 等^[22]发现, 将人类胸腺祖细胞暴露于 Wnt3a 或 LiCl 中可通过激活 Wnt/ β -catenin 通路促进人类胸腺祖细胞向 NK 细

胞分化; 且 Zhang 等^[23]也发现缺失 β -catenin 会使 NK 细胞的存活率下降。

此外, 也有研究表明, NK 细胞中过表达的 β -catenin 会导致 NK 细胞的早熟, 且 Wnt/ β -catenin 通路抑制因子 DKK1 (dickkopf1) 则会导致 NK 细胞生成的数量呈剂量依赖性减少^[24]。肿瘤细胞分泌的 DKK2 蛋白通过与 NK 细胞中的低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low density lipoprotein receptor related protein 5, LRP5) 结合, 阻碍了信号转导与转录激活因子 5 (signal transducers and activators of transcription 5, STAT5) 的入核, 进而抑制了 STAT5 信号转导, 而 NK 细胞的激活受到 STAT5 信号调控^[25]。

综上, Wnt 信号通路对免疫细胞的发育和功能十分重要, 异常的 Wnt/ β -catenin 信号会对 DCs 细胞、T 细胞、NK 细胞等免疫细胞产生直接或间接的调节作用 (图 1), 从而影响机体的免疫监视作用。

1.2 肿瘤细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤免疫的关系

免疫细胞通过细胞表面受体将健康细胞与肿瘤细胞区分并清除肿瘤细胞, 但肿瘤细胞可通过激活免疫细胞上的免疫检查点, 下调免疫细胞活化性受体的相应配体及诱导免疫抑制因子的分泌等途径, 阻碍机体产生有效的免疫应答^[26], Wnt/ β -catenin 信号通路与这些途径也有着至关重要的联系。

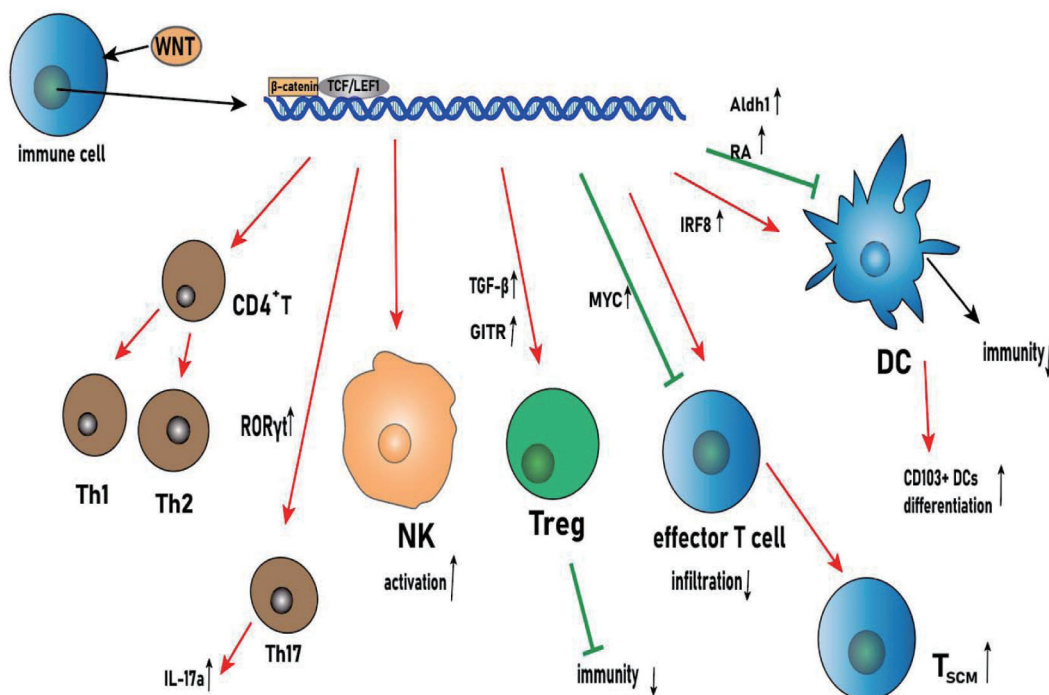


图1 免疫细胞Wnt/ β -catenin信号通路与肿瘤免疫的关系

1.2.1 肿瘤细胞Wnt/ β -catenin信号通路与PD-L1/PD-1介导的免疫逃逸

T细胞是人体免疫系统的重要组成部分,以PD-1为代表的抑制性受体构成的免疫检查点通常在功能失调的T细胞中过度表达,肿瘤细胞高表达的PD-L1可以和免疫细胞表面的PD-1结合后抑制T细胞(尤其是CD8⁺T细胞)介导的免疫应答,促进肿瘤的免疫逃逸^[27],而Wnt/ β -catenin信号通路就与肿瘤细胞中PD-L1的表达以及其在肿瘤细胞中的稳定性密切相关。

胶质母细胞瘤是最常见的原发性恶性脑肿瘤,占有原发性脑肿瘤和中枢神经系统肿瘤的16%^[28]。Mayoux等^[29]观察到胶质母细胞瘤样本中的 β -catenin显示高活性,并与肿瘤组织中PD-L1的表达呈正相关,与效应T细胞浸润呈负相关。其机制可能是由于Wnt配体和激活的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)诱导的 β -catenin/TCF/LEF复合物结合CD274基因启动子,诱导PD-L1表达,其中蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)的激活起重要作用。 β -catenin缺失、抑制PKB均可降低肿瘤细胞中PD-L1的表达,增强T细胞的活化和在肿瘤组织中的浸润,从而抑制肿瘤的生长^[30]。Sun等^[31]也在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中发现,抑癌基因PTEN表达的降低增强了HCC中 β -catenin/c-Myc信号介导的PD-L1的表达。

Hsu等^[32]发现结直肠癌发生免疫逃逸的可能机制是结直肠癌CSCs依赖多羟基二磷寡糖-蛋白糖基转移酶亚基(STT3)和PD-L1产生免疫逃逸。上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)通过EMT/ β -catenin/STT3/PD-L1信号轴富集结直肠癌CSCs中的PD-L1,Wnt/ β -catenin通路的异常活化使 β -catenin在细胞中异常积累并转移到细胞核中,进一步诱导STT3基因的转录,促使PD-L1糖基化,诱发肿瘤免疫逃逸。

1.2.2 肿瘤细胞Wnt/ β -catenin信号通路与NKG2D途径介导的肿瘤免疫

除了T细胞之外,NK细胞也在肿瘤免疫监视中起到关键性作用,其在先天性免疫系统中发挥细胞毒性作用。NKG2D是NK细胞表面一种同源二聚体II型跨膜蛋白,是NK细胞关键的激活性免疫受体,介导重要的肿瘤免疫监视机制^[33],而肿瘤细胞Wnt/ β -catenin信号通路的异常会抑制NKG2D配体的表达,从而诱导肿瘤的免疫逃逸。

主要组织相容性复合体-1相关抗原分子A/B

(major histocompatibility complex-1 polypeptide-related sequence A/B, MICA/MICB)和UL16结合蛋白1/2(UL16 binding protein, ULBP1/ULBP2)为NKG2D配体^[34]。Cadoux等^[35]证明HCC侵袭性和患者预后不良与MICA、MICB相关,且HCC中ULBP1、ULBP2的表达水平与 β -catenin的基因CTNGB1呈负相关,其机制可能是由于 β -catenin通过与TCF4结合下调了ULBP1、ULBP2的表达。Nanbakhsh等^[36]也发现Wnt/ β -catenin信号通路调控的c-Myc基因是ULBP1的直接靶点,抑制c-Myc基因可使得ULBP1的表达下调。

此外,Wnt/ β -catenin信号通路的异常会诱导肿瘤细胞膜上的MICA/B脱落,游离的MICA/B与NK细胞表面NKG2D结合,削弱NK细胞对肿瘤的识别和杀伤。其机制可能是 β -catenin入核后与TCF/LEF结合,诱导解整合素金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10)的转录。ADAM10的上调促进了MICA/B从肿瘤细胞表面脱落^[37-38],造成NKG2D-MICA/B系统功能性妥协,促进肿瘤免疫逃逸。

1.2.3 肿瘤细胞Wnt/ β -catenin信号通路与免疫抑制因子TGF- β

肿瘤细胞还可以通过产生免疫抑制细胞因子来调控肿瘤环境,从而降低免疫细胞的功能和浸润,TGF- β 就是其中的关键因子。TGF- β 对细胞的生长、分化和免疫功能都有重要的调节作用。已有研究表明,TGF- β 通过直接促进Treg细胞的增殖、抑制效应T细胞和DCs的产生和功能,调节适应性免疫中许多类型免疫细胞的产生和功能^[39];并通过抑制NK细胞NKG2D的表达^[40]和调节巨噬细胞以及中性粒细胞的复杂行为来削弱先天免疫系统的功能,从而形成一个免疫抑制肿瘤微环境^[41]。Wnt/ β -catenin信号通路可以通过多种途径调控TGF- β 在肿瘤组织中的表达。

Chen等^[42]发现,在肺常驻间充质干细胞中抑制Wnt/ β -catenin信号通路可降低TGF- β 的表达。Vafaizadeh等^[43]也在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中发现,抑制 β -catenin的转录共激活因子BCL9(B cell lymphoma 9 BCL9)可使TGF- β 下调。另外也有报道称,Wnt/ β -catenin信号通路中的轴蛋白Axin过表达会与TGF- β I型受体(TGF- β type I receptor, TGF- β RI)结合,促进TGF- β /Smad通路中Smad3蛋白的磷酸化,激活TGF- β /Smad信号通路,从而增加TGF- β 的转录活性^[44]。

Axin 蛋白可以和糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 以及 Smad3 蛋白形成复合体, 当没有 TGF- β 信号时, Axin 和 GSK-3 β 可降解 Smad3 蛋白。Wnt/ β -catenin 信号能够通过 GSK-3 β 结合蛋白 (GSK-3 β binding protein, GBP) 抑制 GSK-3 β 的活性^[45] 使 Smad3 蛋白处于稳定状态, 增加 TGF- β 的转录活性^[46]。此外, Zhuang 等^[47] 也发现 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 DKK1 能够抑制肿瘤细胞中转化生长因子 β 结合蛋白 1 (latent TGF- β binding protein 1, LTBP1) 所介导的 TGF- β 分泌。以上例子说明, Wnt/ β -catenin 信号可通过调控 TGF- β 分子的转录和分泌等使肿瘤组织中的 TGF- β 的水平上升, 影响免疫细胞功能和发育, 从而抑制人体肿瘤免疫。

综上, 肿瘤细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路可通过调节免疫检查点、免疫细胞活化性受体相应配体及免疫微环境中的关键因子, 调控机体的肿瘤免疫 (图 2), 提示以 Wnt/ β -catenin 信号通路为靶点开发免疫治疗抑制剂具有可行性并具有很好的临床转化潜力。

2 调节 Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤免疫治疗中的作用

在过去的几年里, 多种针对 Wnt/ β -catenin 信

号的主要蛋白或调节因子的药物已经被开发出来。起初, 药物开发的重点是干扰 Wnt 驱动的肿瘤生长, 包括豪猪碱抑制剂、AXIN1 活化剂、 β -catenin 抑制剂等^[48]。尽管这些药物的免疫调节作用长期被忽视, 但越来越多的证据表明, Wnt/ β -catenin 信号抑制剂也可以帮助恢复免疫细胞的肿瘤浸润, 重新建立机体的肿瘤免疫, 并且可以与 ICI 联合用药来提高其治疗效果^[49]。

Wnt 蛋白不仅能激活肿瘤细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进肿瘤细胞中 PD-L1 的表达, 还能通过调控 DCs 参与 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐药。Wnt-C59 是一种小分子 Wnt 抑制剂, 能抑制 Wnt 蛋白的棕榈酰化和分泌^[50]。Huang 等^[51] 发现 Wnt-C59 能显著抑制癌相关成纤维细胞表面 PD-L1 的表达, 且与 CTLA4 抗体有良好的协同作用。Doo 等^[52] 也证明了豪猪碱抑制剂 WNT974 可增加卵巢癌中 CD8⁺ T 细胞与 Treg 的比例, 增强 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞浸润。

β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 信号的核心成分, 在许多癌症中都异常积累, 其抑制剂也被广泛使用。Ruan 等^[53] 发现 β -catenin 抑制剂 KYA1797K 通过抑制 β -catenin/STT3 信号通路降低 PD-L1 的稳定性, 从而进一步抑制结肠 CSCs 的免疫逃避并诱导其凋亡。hsBCL9CT-24 是 BCL9/ β -catenin 多肽的抑制

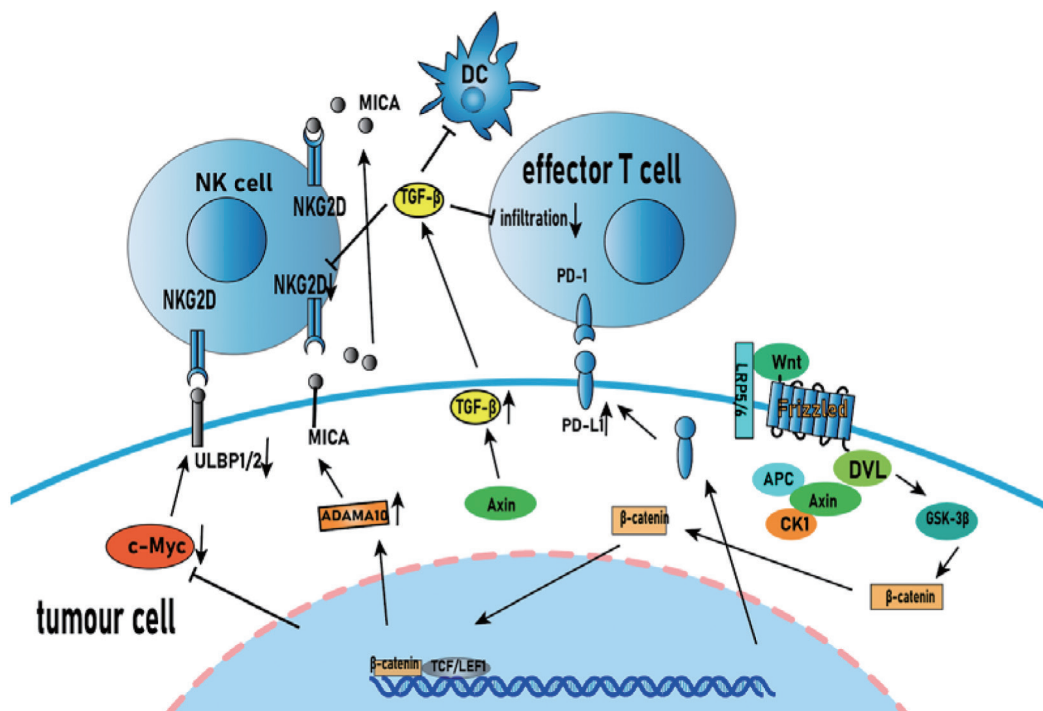


图2 肿瘤细胞Wnt/ β -catenin信号通路与肿瘤免疫的关系

剂, Wang 等^[54]发现 hsBCL9CT-24 可促进免疫细胞的瘤内浸润, 减少 Treg 比例, 增加 DCs 比例, 抑制 BCL9/BCL9L 和转化生长因子。

免疫检查点抑制剂已被证明在微卫星稳定转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 中无效, 而 β -catenin/STT3/PD-L1 信号轴被发现是这种免疫逃避的驱动因素, 因此, STT3/ β -catenin 信号抑制剂 BBI608 与 ICI 的联合治疗正在临床试验中^[55]。2018 年的一项研究显示, 在黑色素瘤 (B16F10)、乳腺癌 (4T1)、神经母细胞瘤 (Neuro2A) 和肾腺癌 (Renca) 小鼠模型中, Ganesh 等^[56]证明了 DCR-BCAT (β -catenin 基因抑制剂) 治疗可使小鼠肿瘤中的肿瘤相关 T 细胞和抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 的数量和趋化因子表达显著增加; 且 CTLA-4 和 PD-1 抗体联合 DCR-BCAT 用药可显著抑制肿瘤生长。以上提示着 Wnt 通路抑制剂和免疫检查点抑制剂联合用药可能是克服 ICI 临床疗效有限的一种可行策略。

iCRT14 是一种靶向 β -catenin/TCF 转录复合物的小分子化合物, 该化合物能够抑制突变 β -catenin 的活性^[57]。Spivack 等^[58]通过结直肠癌的小鼠模型发现, β -catenin/TCF 抑制剂 iCRT14 能有效增强 T 细胞和 NK 细胞对肿瘤组织的浸润, 而不影响它们的增殖或大多数髓系细胞的浸润。iCRT14 靶向下游 β -catenin/TCF 转录复合物, 也可阻断由任何上游通路成分或下游转录成员异常介导的 Wnt 信号通路异常激活^[59]。因此, iCRT14 不仅可以增强免疫作用, 还可以抑制结肠癌发展, 可能适用于更广泛的结肠癌患者队列。

癌症免疫疗法已成为晚期癌症患者的一种有效的治疗选择。与手术、放疗和化疗一起, 免疫疗法有不错的临床疗效, 但仅在少数癌症中有效^[60]。Wnt/ β -catenin 信号通路通过多种方式限制了癌症的

免疫疗法效果, 因此, Wnt 抑制剂有可能通过促进免疫细胞肿瘤浸润和抑制肿瘤生长等来提高临床疗效, 表 1 对以上处于不同研究阶段的 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂进行了总结。

除了通过抑制肿瘤中 Wnt/ β -catenin 信号通路恢复肿瘤免疫监视, 也可通过抑制该通路的某些分子 (如 GSK-3 β 、DKK1 等) 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 从而增强机体的免疫监视。GSK-3 β 抑制剂 SB415286 已被证明在体内可通过抑制 GSK-3 β , 下调免疫细胞的 PD-1 表达, 增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤效应^[61]。GSK3 抑制剂 CHIR99021 可诱导 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞分化为具有良好抗癌功能的干细胞样细胞, 还能促进 NK 细胞介导抗肿瘤免疫^[62]。此外, 靶向 DKK1 的抗体也可通过抑制 DKK1 阻断 PD-1 转录, 增强肿瘤组织中 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞的杀伤作用^[63]。

3 总结与展望

Wnt/ β -catenin 信号在肿瘤免疫中发挥至关重要的作用, 异常的 Wnt/ β -catenin 信号会导致肿瘤逃避免疫监视, 增加癌症复发的可能性。本文详细讨论了免疫细胞和肿瘤细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤免疫的关系, 并介绍了 Wnt 抑制剂在肿瘤免疫治疗中的研究进展。尽管免疫治疗已在癌症治疗领域取得巨大成功, 但大规模的临床实践仍显示出其抗肿瘤的局限性。癌症免疫治疗的临床疗效主要局限于免疫细胞的浸润和免疫抑制, 而 Wnt/ β -catenin 信号通路与其有着至关重要的联系。Wnt/ β -catenin 抑制剂一方面可抑制肿瘤增殖、侵袭、转移, 另一方面可促进免疫细胞在肿瘤组织的浸润和激活, 增强机体的免疫反应, 尤其是与 ICI 联合用药后, 可大大增强 ICI 的临床治疗效果。异常活化

表1 Wnt/ β -catenin抑制剂的研究进展

名称	研究阶段	作用机制	对免疫作用的影响
Wnt-C59	临床前期	PORCN抑制剂	抑制PD-L1表达, 与CTLA4抗体协同作用
WNT974	临床1期	PORCN抑制剂	增强CD4 ⁺ 和CD8 ⁺ T细胞浸润
KYA1797K	临床前期	β -catenin抑制剂	降低PD-L1的稳定性
hsBCL9CT-24	临床前期	BCL9/ β -catenin抑制剂	促进免疫细胞的瘤内浸润, 减少Treg比例, 增加DCs比例
BBI608	临床1期	STT3/ β -catenin抑制剂	与PD-L1抗体协同作用
DCR-BCAT	临床前期	β -catenin抑制剂	与PD-L1和CTLA4抗体协同
XAV939	临床前期	AXIN1活化剂	上调IFN- γ , 增强CD8 ⁺ T细胞肿瘤浸润, 降低Treg数量
iCRT14	临床前期	β -catenin/TCF抑制剂	增强T细胞和NK细胞浸润

的 Wnt/ β -catenin 信号通路会抑制免疫细胞的激活以及浸润, 并通过促进免疫检查点基因表达, 下调免疫细胞活化性受体相应配体及上调免疫抑制因子的水平等途径诱导肿瘤细胞的免疫逃逸; 但考虑到过度抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可能会对免疫细胞的发育、功能和分化等方面起到一定的阻碍作用, 因此如何平衡 Wnt/ β -catenin 信号通路对肿瘤免疫的调节作用是 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂开发过程中需要重点考虑的问题。

[参 考 文 献]

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7: 1-14
- [2] Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*, 2017, 36:1461-73
- [3] Wang B, Tian T, Kalland KH, et al. Targeting Wnt/ β -catenin signaling for cancer immunotherapy. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39: 648-58
- [4] Zhou Y, Xu J, Luo H, et al. Wnt signaling pathway in cancer immunotherapy. *Immunity*, 2022, 525: 84-96
- [5] Pai SG, Carneiro BA, Mota JM, et al. Wnt/ β -catenin pathway: modulating anticancer immune response. *J Hematol Oncol*, 2017, 10: 101
- [6] Luke JJ, Bao R, Sweis RF, et al. WNT/ β -catenin pathway activation correlates with immune exclusion across human cancers. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 3074-83
- [7] Hong Y, Manoharan I, Suryawanshi A, et al. β -catenin promotes regulatory T-cell responses in tumors by inducing vitamin A metabolism in dendritic cells. *Cancer Res*, 2015, 75: 656-65
- [8] Hall JA, Grainger JR, Spencer SP, et al. The role of retinoic acid in tolerance and immunity. *Immunity*, 2011, 35: 13-22
- [9] Karnam A, Bonam SR, Rambabu N, et al. Wnt- β -catenin signaling in human dendritic cells mediates regulatory T-cell responses to fungi via the PD-L1 pathway. *mBio*, 2021, 12: e0282421
- [10] Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J Exp Med*, 2011, 208: 1989-2003
- [11] Wong C, Chen C, Wu Q, et al. A critical role for the regulated Wnt-myc pathway in naive T cell survival. *J Immunol*, 2015, 194: 158-67
- [12] Boudousquie C, Danilo M, Pousse L, et al. Differences in the transduction of canonical Wnt signals demarcate effector and memory CD8 T cells with distinct recall proliferation capacity. *J Immunol*, 2014, 193: 2784-91
- [13] Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 445-89
- [14] Corthay A, Skovseth DK, Lundin KU, et al. Primary antitumor immune response mediated by CD4⁺ T cells. *Immunity*, 2005, 22: 371-83
- [15] Keerthivasan S, Aghajani K, Dose M, et al. β -Catenin promotes colitis and colon cancer through imprinting of proinflammatory properties in T cells. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 225ra28
- [16] Sun X, Liu S, Wang D, et al. Colorectal cancer cells suppress CD4⁺ T cells immunity through canonical Wnt signaling. *Oncotarget*, 2017, 8: 15168-81
- [17] Xing S, Gai K, Li X, et al. Tcf1 and Lef1 are required for the immunosuppressive function of regulatory T cells. *J Exp Med*, 2019, 216: 847-66
- [18] Dai W, Liu F, Li C, et al. Blockade of Wnt/ β -catenin pathway aggravated silica-induced lung inflammation through Tregs regulation on Th immune responses. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6235614
- [19] Zhao F, Xiao C, Evans KS, et al. Paracrine Wnt5a- β -catenin signaling triggers a metabolic program that drives dendritic cell tolerization. *Immunity*, 2018, 48: 147-160.e7
- [20] Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res*, 2017, 27: 109-18
- [21] Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 200-18
- [22] Valencia J, Hernández-López C, Martínez VG, et al. Transient β -catenin stabilization modifies lineage output from human thymic CD34⁺CD1a- progenitors. *J Leukoc Biol*, 2010, 87: 405-14
- [23] Zhang T, Liu S, Yang P, et al. Fibronectin maintains survival of mouse natural killer (NK) cells via CD11b/Src/ β -catenin pathway. *Blood*, 2009, 114: 4081-8
- [24] D'Amico L, Mahajan S, Capietto AH, et al. Dickkopf-related protein 1 (Dkk1) regulates the accumulation and function of myeloid derived suppressor cells in cancer. *J Exp Med*, 2016, 213: 827-40
- [25] Xiao Q, Wu J, Wang WJ, et al. DKK2 imparts tumor immunity evasion through β -catenin-independent suppression of cytotoxic immune-cell activation. *Nat Med*, 2018, 24: 262-70
- [26] Kalbasi A, Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 25-39
- [27] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*, 2020, 10: 727-42
- [28] Lee E, Yong RL, Paddison P, et al. Comparison of glioblastoma (GBM) molecular classification methods. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 201-11
- [29] Mayoux M, Roller A, Pulko V, et al. Dendritic cells dictate responses to PD-L1 blockade cancer immunotherapy. *Sci Transl Med*, 2020, 12: eaav7431
- [30] Han C, Fu YX. β -Catenin regulates tumor-derived PD-L1. *J Exp Med*, 2020, 217: e20200684
- [31] Sun Y, Yu M, Qu M, et al. Hepatitis B virus-triggered PTEN/ β -catenin/c-Myc signaling enhances PD-L1 expression to promote immune evasion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318: G162-G173
- [32] Hsu JM, Xia W, Hsu YH, et al. STT3-dependent PD-L1 accumulation on cancer stem cells promotes immune evasion. *Nat Commun*, 2018, 9: 1908
- [33] Zhang J, Basher F, Wu JD. NKG2D ligands in tumor

- immunity: two sides of a coin. *Front Immunol*, 2015, 6: 97
- [34] Dhar P, Wu JD. NKG2D and its ligands in cancer. *Curr Opin Immunol*, 2018, 51: 55-61
- [35] Cadoux M, Caruso S, Pham S, et al. Expression of NKG2D ligands is downregulated by β -catenin signalling and associates with HCC aggressiveness. *J Hepatol*, 2021, 74: 1386-97
- [36] Nanbakhsh A, Pochon C, Mallavialle A, et al. c-Myc regulates expression of NKG2D ligands ULBP1/2/3 in AML and modulates their susceptibility to NK-mediated lysis. *Blood*, 2014, 123: 3585-95
- [37] Schilling D, Tetzlaff F, Konrad S, et al. A hypoxia-induced decrease of either MICA/B or Hsp70 on the membrane of tumor cells mediates immune escape from NK cells. *Cell Stress Chaperones*, 2015, 20:139-47
- [38] Weng J, Chen Z, Li J, et al. Advanced glycation end products induce endothelial hyperpermeability via β -catenin phosphorylation and subsequent up-regulation of ADAM10. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 7746-59
- [39] Larson C, Oronsky B, Carter CA, et al. TGF- β : a master immune regulator. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24: 427-38
- [40] Regis S, Dondero A, Caliendo F, et al. NK cell function regulation by TGF- β -induced epigenetic mechanisms. *Front Immunol*, 2020, 11: 311
- [41] Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity*, 2019, 50: 924-40
- [42] Chen X, Shi C, Meng X, et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis by attenuating the expression of TGF- β 1 and FGF-2. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101: 22-30
- [43] Vafaizadeh V, Buechel D, Rubinstein N, et al. The interactions of Bcl9/Bcl9L with β -catenin and Pygopus promote breast cancer growth, invasion, and metastasis. *Oncogene*, 2021, 40: 6195-209
- [44] Rao C, Lin SL, Wen H, et al. [Crosstalk between canonical TGF- β /Smad and Wnt/ β -catenin signaling pathway]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2013, 42: 591-6
- [45] van Amerongen R, Berns A. Re-evaluating the role of Frat in Wnt-signal transduction. *Cell Cycle*, 2005, 4: 1065-72
- [46] Guo X, Ramirez A, Waddell DS, et al. Axin and GSK3-control Smad3 protein stability and modulate TGF-signaling. *Genes Dev*, 2008, 22: 106-20
- [47] Zhuang X, Zhang H, Li X, et al. Differential effects on lung and bone metastasis of breast cancer by Wnt signalling inhibitor DKK1. *Nat Cell Biol*, 2017, 19: 1274-85
- [48] Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in cancer: update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev*, 2018, 62: 50-60
- [49] Li X, Xiang Y, Li F, et al. WNT/ β -catenin signaling pathway regulating T cell-inflammation in the tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2019, 10: 2293
- [50] Zhao Z, Liu H, Li Y, et al. Wnt-C59 attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy via interruption of Wnt pathway. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923025
- [51] Huang T, Li F, Cheng X, et al. Wnt inhibition sensitizes PD-L1 blockade therapy by overcoming bone marrow-derived myofibroblasts-mediated immune resistance in tumors. *Front Immunol*, 2021, 12: 619209
- [52] Doo DW, Meza-Perez S, Londoño AI, et al. Inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway enhances antitumor immunity in ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920913798
- [53] Ruan Z, Liang M, Lai M, et al. KYA1797K down-regulates PD-L1 in colon cancer stem cells to block immune evasion by suppressing the β -catenin/STT3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106003
- [54] Wang X, Feng M, Xiao T, et al. BCL9/BCL9L promotes tumorigenicity through immune-dependent and independent mechanisms in triple negative breast cancer. *Oncogene*, 2021, 40: 2982-97
- [55] Kawazoe A, Kuboki Y, Shinozaki E, et al. Multicenter phase I/II trial of Napabucasin and Pembrolizumab in patients with metastatic colorectal cancer (EPOC1503/SCOOP trial). *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 5887-94
- [56] Ganesh S, Shui X, Craig KP, et al. RNAi-mediated β -catenin inhibition promotes T cell infiltration and antitumor activity in combination with immune checkpoint blockade. *Mol Ther*, 2018, 26: 2567-79
- [57] Trujano-Camacho S, Cantú-de León D, Delgado-Waldo I, et al. Inhibition of Wnt- β -catenin signaling by ICRT14 drug depends of post-transcriptional regulation by HOTAIR in human cervical cancer HeLa cells. *Front Oncol*, 2021, 11: 729228
- [58] Spivack K, Muzzelo C, Hall M, et al. Enhancement of transgene expression by the β -catenin inhibitor iCRT14. *Plasmid*, 2021, 114: 102556
- [59] Wang C, Yan J, Yin P, et al. β -Catenin inhibition shapes tumor immunity and synergizes with immunotherapy in colorectal cancer. *Oncoimmunology*, 2020, 9: 1809947
- [60] Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell*, 2015, 28: 690-714
- [61] Taylor A, Harker JA, Chanthong K, et al. Glycogen synthase kinase 3 inactivation drives T-bet-mediated downregulation of co-receptor PD-1 to enhance CD8⁺ cytolytic T cell responses. *Immunity*, 2016, 44: 274-86
- [62] Majchrzak K, Nelson MH, Bowers JS, et al. β -catenin and PI3K δ inhibition expands precursor Th17 cells with heightened stemness and antitumor activity. *JCI Insight*, 2017, 2: e90547
- [63] Xiao Z, Wang CQ, Feng JH, et al. Effectiveness and safety of chemotherapy with cytokine-induced killer cells in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials. *Cytotherapy*, 2018, 21: 125-47