

# 以 $\beta$ -catenin 为中心的Wnt信号通路在消化道肿瘤发生中的作用

薛彦萍, 史成章

薛彦萍, 史成章, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052  
甘肃省中青年科学技术基金资助项目, No.YS031-A21-023  
通讯作者: 史成章, 450052, 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院消化内科. scz1679@126.com  
电话: 0371-65178797  
收稿日期: 2005-11-08 接受日期: 2005-12-08

## 摘要

Wnt家族基因编码一组糖蛋白信号分子, 这些糖蛋白分子激活的信号通路在人类不同肿瘤中的作用是相互交织的。 $\beta$ -catenin是Wnt信号通路正向调节重要效应物, 其胞质内降解的失调及核内累积激活一系列靶基因的转录导致肿瘤的发生。这个过程中许多成分质和量的改变与临床不同病理指标有关, 了解这条通路在肿瘤发生过程中具体的分子机制有助于为临床诊断提供依据, 为早期干预治疗提供方法。

**关键词:**  $\beta$ -catenin, Wnt信号通路, 消化道肿瘤

薛彦萍, 史成章. 以 $\beta$ -catenin为中心的Wnt信号通路在消化道肿瘤发生中的作用. 世界华人消化杂志 2005;13(24):2858-2861  
<http://www.wjgnet.com/1009-3097/13/2858.asp>

## 0 引言

细胞成为癌细胞时会出现一系列的基因突变. 细胞内分子的集聚、构像或细胞定位的改变可以影响胞内信号转导系统, 导致其恶性变. 识别这些效应分子并且明确他介导的顺序事件对于了解疾病的进程以及有可能发现未来治疗中新的靶向目标是非常重要的.  $\beta$ -环连蛋白( $\beta$ -catenin) 处于一个关键的进化连接点, 他将细胞黏附和细胞骨架的组成和与细胞扩增和分化相关的基因表达调节联系起来.  $\beta$ -catenin在E钙黏蛋白-环连蛋白复合体发挥细胞黏附分子的作用, 对维持上皮细胞的正常形态结构及细胞间的连接发挥起重要作用. 同时,  $\beta$ -catenin也是Wnt信号通路重要的信号因子, 围绕其在胞质内的积累、进核为中心的网络系统是Wnt信号通路发挥作用的基础. 这篇综述将集中探讨其在胃肠道肿瘤中的作用.

## 1 $\beta$ -catenin的结构和Wnt信号途径

$\beta$ -catenin( $\beta$ -cat) 是一种多功能的胞质蛋白, 含781个氨基酸, 并含有不同的蛋白结合功能域. 其氨基末端含有数个糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 和酪蛋白激酶1 $\alpha$ (casein kinase 1 $\alpha$ , CK1 $\alpha$ ) 的磷酸化位点, 羧基末端有活化相应靶基因的功能, 中间区域由42个氨基酸的12-14个重复序列的基本肽链单位组成, 形

成Arm区域, 含有大肠腺瘤息肉蛋白, T细胞转录因子结合位点. 这些分子结构的特点决定了 $\beta$ -cat在Wnt信号途径起作用. Wnt信号途径: Wnt信号传导通路(the wingless pathway in *Drosophila*) 是一条十分保守的信号通路, 在胚胎发育过程以及多种肿瘤的发生发展中起作用. 由于其在人类不同肿瘤疾病中的广泛激活, 调节细胞的生长、迁移和分化. 因此, 被认定为肿瘤发生过程中关键的信号通路之一.

### 1.1 经典的Wnt信号途径

1.1.1 胞膜上的信号 Wnts是由不同种类的细胞所产生的分泌型糖化蛋白, 通过旁分泌方式发挥作用<sup>[1]</sup>. Wnt家族至少包含19个富含半胱氨酸的糖化蛋白, 目前仅了解其中的少部分, 例如Wnt-1, Wnt-3a和Wnt-8, 他们激活经典的Wnt/ $\beta$ -catenin途径. Wnt蛋白在胞膜上和一种名为卷曲蛋白(frizzled, Frz) 的七次跨膜受体相结合, 同时结合还有辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor related protein LRP-5, LRP-6). 这是Wnt信号通路活化的重要起始信号<sup>[2]</sup>. Wnt和Fz受体的结合被WIF-1, Cerberus和FrzB竞争性抑制, 而Dickkopf家族(DKK-1, DKK-2) 通过间接减少可利用的辅助受体LRP的数量来间接抑制Wnt与膜受体的结合<sup>[3, 4]</sup>.

1.1.2 胞质内的信号 胞质内 $\beta$ -cat的水平在正常情况下被多蛋白降解复合体调控, 这组复合体包括大肠腺瘤息肉蛋白(APC)、轴蛋白(Axin)、糖原合成酶激酶(GSK-3 $\beta$ ) 和酪蛋白激酶1 $\alpha/\epsilon$ (CK1 $\alpha$ ), 复合体的功能在于使 $\beta$ -cat磷酸化, 而后被泛素-蛋白酶体系统降解. 磷酸化的位点在 $\beta$ -cat的N末端结构域, 同时也是肿瘤突变的热点. 磷酸化的过程分两步, 第一: 丝氨酸残基45被起始CK1 $\alpha$ 磷酸化. 第二: Ser33, Ser37和Thr41被GSK-3 $\beta$ 磷酸化<sup>[5]</sup>. 磷酸化后的 $\beta$ -cat被泛素E3连接酶 $\beta$ -TrCP识别从而诱导其泛素化. 最终在蛋白酶体里降解. 所以正常情况下, 胞质内游离 $\beta$ -cat处于极低的水平. 一旦Wnt蛋白与受体Frz结合, 可使胞质内散乱蛋白(dishevelled, Dsh) 激活, Dsh被磷酸化, Dsh具体的激活机制尚不明了. 许多与Dsh相互作用的蛋白, 如Dapper, Frodo, Daam1, PAR-1等已经被识别. 他们可以分别和Dsh蛋白不同的部位结合产生激活或抑制Wnt信号的作用<sup>[6]</sup>. Dsh磷酸化后可以与APC结合, 抑制GSK-3 $\beta$ 的活性, 使得 $\beta$ -cat不能被磷酸化<sup>[7]</sup>. 引起 $\beta$ -cat在胞质内的积累继而入核.

1.1.3 胞核内的信号 积累的 $\beta$ -cat进入胞核与核内转录因子TCF/LEF(T cell factor/lymphoid enhancer factor) 形成

复合体, 从而激活一系列Wnt信号靶基因的转录, 包括c-myc, cyclinD1, MMP-7和免疫球蛋白转录因子2 (ITF-2). 核内 $\beta$ -cat的出现是Wnt信号通路激活的标志.  $\beta$ -cat是Wnt信号通路的正向调节因子, 而APC, Axin, GSK-3 $\beta$ 等则是负向调节因子.

1.2 非经典的Wnt信号途径 Wnt蛋白与受体的结合也可以通过其他两种途径激活信号转导. 其一, 和某些Frz受体的结合可以使细胞内钙离子释放, 激活蛋白激酶C(PKC). 其二, Dsh激活Jun-N末端激酶 (JNK) 通路, JNK向核内迁移, 在那里, 他调节激活包括c-jun、ATF2、Elk1、DPC4、P53等转录因子. 非经典的Wnt信号途径在癌症中的作用尚不明了.

## 2 Wnt信号家族与肿瘤的关系

2.1 Wnt蛋白 Wnt蛋白异常激活可产生致癌作用, 在动物模型和组织细胞系中, Wnts和致瘤性转化有直接关系. Wnt11含有354个氨基酸的多肽, 在人类胃癌细胞系MKN45中出现上调, Wnt2mRNA表达于结肠癌中, 但并不表达于正常结肠黏膜内<sup>[8]</sup>. 在大多数人类肿瘤中, 没有直接的证据可以将Wnt蛋白本身与致癌作用联系起来, 但其他基因的突变可以模拟Wnt信号, 导致通路的激活, 这在癌症的发生过程中已被证明是广泛存在的.

2.2  $\beta$ -catenin  $\beta$ -cat本身的基因 (CTNNB1) 突变也是导致其在胞质内异常蓄积的原因. 当CTNNB1基因编码的磷酸化位点发生突变, 使其不再受GSK-3 $\beta$ 的磷酸化作用时, 就会使游离的 $\beta$ -cat增加, 产生与激活Wnt信号通路相似的作用. 在许多肿瘤中如肝癌、胃癌、胆囊癌中都发现 $\beta$ -cat磷酸化位点的突变<sup>[9]</sup>.

对结直肠癌细胞株的研究提示 $\beta$ -cat在一些细胞株中是一种必需的原癌基因, 如果 $\beta$ -cat的活动被抑制, 细胞周期会很快停留在G<sub>1</sub>期, 细胞出现凋亡<sup>[10]</sup>. 在小鼠抑制 $\beta$ -cat传导途径会使肿瘤生长减弱, 用寡核苷酸定向抑制 $\beta$ -cat mRNA和下调他的表达, 肿瘤的生长呈剂量依赖性减少<sup>[11]</sup>.  $\beta$ -cat在血管发生中起作用, 用他转染入正常的结肠上皮细胞, VEGF-A表达增加. 在有APC畸变的小鼠中,  $\beta$ -cat在结肠上皮细胞的核积累和周围细胞VEGF-A增加显著相关<sup>[12]</sup>.  $\beta$ -cat水平的改变在人类结直肠癌中已经有十分完善的论证. 在70-84%的结直肠癌中 $\beta$ -cat细胞膜的正常定位表达减少, 而胞质和胞核 $\beta$ -cat异常表达在66-79%结直肠癌组织中是增高的. 从腺瘤到腺癌的过程中, 膜表达的缺失和胞质、胞核 $\beta$ -cat表达的增加是呈反变关系的. 已经发现胞质内 $\beta$ -cat的增加和可能存在血行转移有一定关系,  $\beta$ -cat的过表达与肿瘤的浸润深度及局部去分化有关<sup>[13]</sup>. 这些提示 $\beta$ -cat在结直肠癌发展是一种有用的标记物, 可以预测其严重程度. 但是在不同形态学类型的肿瘤中,  $\beta$ -cat的表达不尽相同. 研究数据显示 $\beta$ -cat的核表达倾向于和溃疡型肿瘤有密切的联系. 他们中72%

有 $\beta$ -cat的核表达, 而在息肉型肿瘤中 $\beta$ -cat的核表达量为27%, 两者明显不同<sup>[14]</sup>.

大量的研究已经确定在结直肠癌中存在着 $\beta$ -cat的表达紊乱, 一些针对Wnt信号通路的化学抑制剂治疗也许可以发挥作用. 通过对细胞系的研究中发现, 姜黄可以裂解 $\beta$ -cat, 减少 $\beta$ -cat的核转移, 从而减少目的基因c-myc的转录<sup>[15]</sup>. NSAIDS对结直肠癌的形成有化学抑制作用. 现用不同的舒林酸代谢产物处理结肠癌细胞株, 发现 $\beta$ -cat呈剂量依赖性减少<sup>[16]</sup>. 因此 $\beta$ -cat有可能作为结直肠癌诊断的标记物及药物干涉治疗的靶子.

$\beta$ -cat在胃癌和食管癌中可能发生突变, 这种突变发生的频率不高. 在胃癌中 $\beta$ -cat的异常表达似乎和病理学分型有关,  $\beta$ -cat的异常染色和弥散型胃癌有密切关系<sup>[17]</sup>.  $\beta$ -cat在食管癌中的作用和他的预测意义还没有被明确了解. 一项关于食管腺癌的研究认为,  $\beta$ -cat核表达的患者有较好的预后, 浸润深度浅的肿瘤组织更易有 $\beta$ -cat的异常表达, 这和其他肿瘤的研究结果相反, 表明 $\beta$ -cat在癌症发展中的作用是多方面的<sup>[18]</sup>.

胰腺癌中 $\beta$ -cat的胞膜表达减少和肿瘤的低分化、肝转移、生存期缩短有关. 胞质和胞核 $\beta$ -cat的异位表达也有报告, 但这些报告有许多不一致的地方, 异位表达率从4-65%不等<sup>[19, 20]</sup>.

肝癌细胞中有 $\beta$ -cat的基因突变, 在分化好的肿瘤组织中就有 $\beta$ -cat的异常表达, 提示这是一种较早的改变<sup>[21]</sup>, 一些研究发现 $\beta$ -cat的高表达和c-myc, cyclinD1的表达显著相关<sup>[22]</sup>.

2.3 APC APC是组成降解 $\beta$ -cat复合体的成员, APC的突变可以阻碍 $\beta$ -cat的降解. APC基因定位于5号染色体, 包含3个15AA重复序列和7个20AA重复序列. 这两个区域都可以结合 $\beta$ -cat. 在结直肠癌中大部分APC基因的突变聚集在中心区域, 这些突变导致C羧基端的缩短影响其功能的发挥, 确保 $\beta$ -cat的积累.

APC已被公认为结直肠癌发生发展中的重要基因, 其突变可以引起家族性腺瘤息肉病, APC突变可抑制 $\beta$ -cat降解, 导致其蓄积. 在大多数结直肠癌中, APC突变是导致 $\beta$ -cat稳定和蓄积的重要原因, 但在其他肿瘤中APC突变少见. Henderson<sup>[23]</sup>提出APC可能作为 $\beta$ -cat分子伴侣, 调节 $\beta$ -cat的降解. APC可以在细胞核与浆之间往复移动, 在细胞核内与 $\beta$ -cat结合并将其转移到细胞质中, 引导 $\beta$ -cat降解或执行黏附分子功能. APC的结构或功能障碍可能导致 $\beta$ -cat从核内排除减少, 从而蓄积并启动基因转录. Rosin-Arbesteld *et al*<sup>[24]</sup>也发现APC进入细胞核能显著引起 $\beta$ -cat核蓄积, 而APC排出细胞核的比例能够影响 $\beta$ -cat的转录激活作用.

2.4 Axin Axin是APC/Axin/GSK复合体的支架, 和复合体其他成员的作用紧密相关, 参与肿瘤的形成, Axin的N氨基末端可以和APC结合, 他的中心区域结合GSK和 $\beta$ -cat,

在C羧基末端与Dsh结合. 与Dsh的相互作用抑制 $\beta$ -cat与之结合, 引起 $\beta$ -cat的积累.

一些结直肠癌细胞系中在没有APC或 $\beta$ -cat突变的情况下, 出现了Axin的突变. 这些突变导致Dsh或者GSK结合位点的消失, 导致 $\beta$ -cat的核累积<sup>[25]</sup>. Axin过表达导致 $\beta$ -cat水平降低, 抑制TCF依赖的基因转录. 研究肝癌细胞系, 发现 $\beta$ -cat和APC的突变很少见, 那么解释 $\beta$ -cat水平升高的原因时发现有一半的肿瘤出现了Axin的突变. 这种突变产生缩短蛋白, 丧失 $\beta$ -cat结合位点. 同样的突变在肝癌实体肿瘤中发现<sup>[26]</sup>.

**2.5 GSK** GSK在许多生物进程中是一种重要的蛋白激酶. 包括参与胰岛素对糖原的调节和细胞的存活. 在阿耳茨海默病, 精神紊乱和糖尿病等许多疾病中起作用. GSK-3 $\beta$ 在Wnt信号通路中担当重要的角色, 他的磷酸化作用可以激活其他几个重要的分子. 当Wnt途径失活时,  $\beta$ -cat的丝氨酸残基Ser45被CK1 $\alpha$ 磷酸化, 从而启动一系列的磷酸化过程, GSK-3 $\beta$ 对 $\beta$ -cat的丝/苏氨酸残基Ser33, Ser37, Thr41连续磷酸化. 一旦4个残基被全部磷酸化,  $\beta$ -TrCP的连接位点便产生了. 除此之外, GSK-3 $\beta$ 也可以直接调节 $\beta$ -cat的目的基因之一, cyclinD1的降解. 因为GSK-3 $\beta$ 参与 $\beta$ -cat的降解, 他可能作为肿瘤抑制因素起作用, 在肿瘤的生成过程中应该是下调的.

在一些肿瘤中, 如口腔鳞状细胞癌, 发现减少的GSK-3 $\beta$ 和增加的cyclinD1表达和预后不良有关<sup>[27]</sup>. 在肝癌细胞系和实体瘤中, GSK-3 $\beta$ 的活性通常是被抑制的<sup>[28]</sup>. 在人类的任何肿瘤中均未发现GSK-3 $\beta$ 本身的突变, 这也许意味着GSK-3 $\beta$ 在细胞内信号传递的重要性<sup>[29]</sup>.

**2.6 TCF** TCF是Wnt信号级联的最后一步,  $\beta$ -cat必须与TCF结合才能够激活目的基因的转录. 同时 $\beta$ -cat有一个潜在的转录激活区域, 但他没有DNA结合域, 这个缺失由TCF提供, 他们共同组成一个有效的转录调节复合体. TCF家族包含4个不同的蛋白TCF1、TCF2、TCF3、TCF4和LEF. 这些蛋白在胚胎发育中正常表达, 但在大部分分化好的组织中表达下调, 而其中的某些蛋白可以继续表达于人体内细胞生长活跃的部位, 如: 骨髓、皮肤、肠黏膜等. 编码TCF1和LEF1的基因包含两种不同的启动子, 一个启动子产生一个全长的蛋白, 而另一个启动子产生一个失去 $\beta$ -cat结合位点的缩短蛋白. 这些缩短蛋白在其他抑制蛋白的协助下, 占据调节位点抑制转录. 因此, 如果全长蛋白上调而缩短蛋白下调将促进肿瘤的发生.

在结肠癌细胞株和实体瘤中, 似乎只有全长蛋白LEF-1的表达, 编码全长蛋白的启动子被TCF-4激活<sup>[30]</sup>. 由于TCF家族有较多的亚型和比较广泛的作用范围, 他们在肿瘤生成中的作用尚不完全明确. 某些肿瘤组织中确实存在TCF的改变, 例如结直肠癌中发现TCF-4的突变和微卫星的不稳定有关<sup>[31]</sup>, 至于其中的作用机制尚须进一步研究.

### 3 经典Wnt通路的目的基因

肿瘤组织中Wnt信号的过度激活导致一个或多个靶基因异常转录. 这些靶基因多与细胞凋亡、细胞生长、血管生成及组织重塑有关, 如c-myc、cyclinD1、MMP-7等. 已知家族性腺瘤息肉病 (familial adenomatosis polyposis) 和由此而进展的结直肠癌中存在c-myc表达过度<sup>[32]</sup>给予反义寡核苷酸探针直接针对c-myc在胃癌细胞系的表达异常, 将抑制细胞生长, 诱导其凋亡<sup>[33]</sup>. cyclinD1调节细胞周期中G<sub>1</sub>/S转化期. 在散发结直肠癌中有 $\beta$ -cat的核积累, 同时也有cyclinD1的高表达<sup>[34]</sup>. 对裸鼠的胃癌细胞导入反义寡核苷酸探针抑制cyclinD1后, 细胞的生长受抑制, 致瘤性消失<sup>[35]</sup>. MMP家族降解胞外基质蛋白, 在许多肿瘤的转移过程中起作用. 在食管癌中, 异常的核 $\beta$ -cat表达和MMP-7表达相关, 并且与肿瘤的浸润深度和淋巴结转移有密切关系<sup>[36]</sup>. 同样, 胃癌也表达增高的MMP-7并且和胃癌有密切关系的幽门螺旋杆菌促进MMP-7的表达<sup>[37]</sup>. 研究显示, 大部分胰腺癌中有MMP-7的高表达<sup>[38]</sup>. 大量的实验研究证实一些肿瘤中, 这些靶基因的异常表达可能具有诊断意义.

$\beta$ -cat最初是作为细胞黏附分子的一员被人们认识的. 近年来, 许多研究发现 $\beta$ -cat同时在Wnt信号转导通路中担当重要的角色, 围绕 $\beta$ -cat核内水平的增高而引起的一系列转录基因活性的增强是经典Wnt通路诱导细胞恶性变的关键环节. 同时 $\beta$ -cat以其双重身份将细胞黏附分子和细胞信号转导的网络联系起来, 进一步揭示了肿瘤细胞转移的分子机制. 除此之外, 由于这条通路在肿瘤生成中的重要作用, 针对其中的某些成分靶向给予抑制剂, 可以减弱肿瘤的生长, 起到治疗癌症的作用. 一些被证明具有化疗效果的物质可以影响Wnt通路. 因此, 进一步探究这条古老而保守的通路在肿瘤发生过程中各种分子的改变和相互作用以及这条通路和其他信号转导通路之间的联系可以为肿瘤的早期诊断及预防提供良好的分子标记, 更深一步的了解肿瘤的生物特征.

### 4 参考文献

- 1 Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. *Cell Res* 2005; 15: 28-32
- 2 Wehrli M, Dougan ST, Caldwell K, O'keefe L, Schwartz S, Vaizel-Ohayon D, Schejter E, Tomlinson A, Dinardo S. Arrow encodes an LDL-receptor-related protein essential for Wingless signalling. *Nature* 2000; 407: 527-530
- 3 Mao J, Wang J, Liu B, Pan W, Farr GH 3rd, Flynn C, Yuan H, Takada S, Kimelman D, Li L, Wu D. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway. *Mol Cell* 2001; 7: 801-809
- 4 Mao B, Wu W, Davidson G, Marhold J, Li M, Mechler BM, Delius H, Hoppe D, Stannek P, Walter C, Glinka A, Niehrs C. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature* 2002; 417: 664-667
- 5 Amit S, Hatzubai A, Birman Y, Andersen JS, Ben-Shushan E, Mann M, Ben-Neriah Y, Alkalay I. Axin-mediated CKI phosphorylation of beta-catenin at Ser 45: a molecular switch for the Wnt pathway. *Genes Dev* 2002; 16: 1066-1076

- 6 Gloy J, Hikasa H, Sokol SY. Frdo interacts with Dishevelled to transduce Wnt signals. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 351-357
- 7 Heisenberg CP. Wnt signaling: refocusing on Strabismus. *Curr Biol* 2002; 12: 657-659
- 8 Kirikoshi H, Sekihara H, Katoh M. Molecular cloning and characterization of human WNT11. *Int J Mol Med* 2001; 8: 651-656
- 9 Fujimori M, Ikeda S, Shimizu Y, Okajima M, Asahara T. Accumulation of beta-catenin protein and mutations in exon 3 of beta-catenin gene in gastrointestinal carcinoid tumor. *Cancer Res* 2002; 61: 6656-6659
- 10 Pierce M, Wang C, Stump M, Kamb A. Overexpression of the beta-catenin binding domain of cadherin selectively kills colorectal cancer cells. *Int J Cancer* 2003; 107: 229-237
- 11 Verma UN, Surabhi RM, Schmaltieg A, Becerra C, Gaynor RB. Small interfering RNAs directed against beta-catenin inhibit the in vitro and in vivo growth of colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1291-1300
- 12 Easwaran V, Lee SH, Inge L, Guo L, Goldbeck C, Garrett E, Wiesmann M, Garcia PD, Fuller JH, Chan V, Randazzo F, Gundel R, Warren RS, Escobedo J, Aukerman SL, Taylor RN, Fantl WJ. Beta-Catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 3145-3153
- 13 Maruyama K, Ochiai A, Akimoto S, Nakamura S, Baba S, Moriya Y, Hirohashi S. Cytoplasmic betacatenin accumulation as a predictor of hematogenous metastasis in human colorectal cancer. *Oncology* 2000; 59: 302-309
- 14 Chiang JM, Chou YH, Chen TC, Ng KF, Lin JL. Nuclear beta-catenin expression is closely related to ulcerative growth of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 1124-1129
- 15 Jaiswal AS, Marlow BP, Gupta N, Narayan S. Beta-catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin (diferuylmethane)-induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene* 2002; 21: 8414-8427
- 16 Rice PL, Kelloff J, Sullivan H, Driggers LJ, Beard KS, Kuwada S, Piazza G, Ahnen DJ. Sulindac metabolites induce caspase and proteasome-dependent degradation of beta-catenin protein in human colon cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 885-892
- 17 Nabais S, Machado JC, Lopes C, Seruca R, Carneiro F, Sobrinho-Simoes M. Patterns of beta-catenin expression in gastric carcinoma: clinicopathological relevance and mutation analysis. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 1-9
- 18 Osterheld MC, Bian YS, Bosman FT, Benhattar J, Fontollet C. Beta-catenin expression and its association with prognostic factors in adenocarcinoma developed in Barrett esophagus. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 451-456
- 19 Lowy AM, Fenoglio-Preiser C, Kim OJ, Kordich J, Gomez A, Knight J, James L, Groden J. Dysregulation of beta-catenin expression correlates with tumor differentiation in pancreatic duct adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 284-290
- 20 Qiao Q, Ramadani M, Gansauge S, Gansauge F, Leder G, Beger HG. Reduced membranous and ectopic cytoplasmic expression of beta-catenin correlate with cyclin D1 overexpression and poor prognosis in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2001; 95: 194-197
- 21 Suzuki T, Yano H, Nakashima Y, Nakashima O, Kojiro M. Beta-catenin expression in hepatocellular carcinoma: a possible participation of betacatenin in the dedifferentiation process. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 994-1000
- 22 Joo M, Lee HK, Kang YK. Expression of beta-catenin in hepatocellular carcinoma in relation to tumor cell proliferation and cyclin D1 expression. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 211-217
- 23 Henderson BR. Nuclear cytoplasmic shuttling of APC regulates beta-catenin subcellular localization and turnover. *Nat Cell Biol* 2001; 2: 653-660
- 24 Rosin-Arbesfeld R, Cliffe A, Brabletz T, Bienz M. Nuclear export of the APC tumor suppressor controls beta-catenin function in transcription. *EMBO J* 2004; 22: 1101-1113
- 25 Liu W, Dong X, Mai M, Seelan RS, Taniguchi K, Krishnadath KK, Halling KC, Cunningham JM, Boardman LA, Qian C, Christensen E, Schmidt SS, Roche PC, Smith DI, Thibodeau SN. Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating beta-catenin/TCF signalling. *Nat Genet* 2000; 26: 146-147
- 26 Satoh S, Daigo Y, Furukawa Y, Kato T, Miwa N, Nishiwaki T, Kawasoe T, Ishiguro H, Fujita M, Tokino T, Sasaki Y, Imaoka S, Murata M, Shimano T, Yamaoka Y, Nakamura Y. AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nat Gene t* 2000; 24: 245-250
- 27 Goto H, Kawano K, Kobayashi I, Sakai H, Yanagisawa S. Expression of cyclin D1 and GSK-3beta and their predictive value of prognosis in squamous cell carcinomas of the tongue. *Oral Oncol* 2002; 38: 549-556
- 28 Ban KC, Singh H, Krishnan R, Seow HF. GSK-3beta phosphorylation and alteration of beta-catenin in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2003; 199: 201-208
- 29 Cui J, Zhou X, Liu Y, Tang Z, Romeih M. Wnt signaling in hepatocellular carcinoma: analysis of mutation and expression of beta-catenin, T-cell factor-4 and glycogen synthase kinase 3-beta genes. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 280-287
- 30 Hovanes K, Li TW, Munguia JE, Truong T, Milovanovic T, Lawrence Marsh J, Holcombe RF, Waterman ML. Beta-catenin-sensitive isoforms of lymphoid enhancer factor-1 are selectively expressed in colon cancer. *Nat Genet* 2001; 28: 53-57
- 31 Fukushima H, Yamamoto H, Itoh F, Horiuchi S, Min Y, Iku S, Imai K. Frequent alterations of the beta-catenin and TCF-4 genes, but not of the APC gene, in colon cancers with high-frequency microsatellite instability. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20: 553-559
- 32 D'Orazio D, Muller PY, Heinemann K, Albrecht C, Bendik I, Herzog U, Tondelli P, Bauerfeind P, Muller H, Dobbie Z. Over expression of Wnt target genes in adenomas of familial adenomatous polyposis patients. *Anticancer Res* 2002; 22: 3409-3414
- 33 Chen JP, Lin C, Xu CP, Zhang XY, Fu M, Deng YP, Wei Y, Wu M. Molecular therapy with recombinant antisense c-myc adenovirus for human gastric carcinoma cells in vitro and in vivo. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 22-28
- 34 Wong NA, Morris RG, McCondochie A, Bader S, Jodrell DI, Harrison DJ. Cyclin D1 overexpression in colorectal carcinoma in vivo is dependent on beta-catenin protein dysregulation, but not k-ras mutation. *J Pathol* 2002; 197: 128-135
- 35 Saikawa Y, Kubota T, Otani Y, Kitajima M, Modlin IM. Cyclin D1 antisense oligonucleotide inhibits cell growth stimulated by epidermal growth factor and induces apoptosis of gastric cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 1102-1109
- 36 Saeki H, Tanaka S, Sugimachi K, Kimura Y, Miyazaki M, Ohga T, Sugimachi K. Interrelation between expression of matrix metalloproteinase 7 and beta-catenin in esophageal cancer. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2738-2742.
- 37 Bebb JR, Letley DP, Thomas RJ, Aviles F, Collins HM, Watson SA, Hand NM, Zaitoun A, Atherton JC. Helicobacter pylori upregulates matrilysin (MMP-7) in epithelial cells in vivo and in vitro in a Cag dependent manner. *Gut* 2003; 52: 1408-1413
- 38 Crawford HC, Scoggins CR, Washington MK, Matrisian LM, Leach SD. Matrix metalloproteinase-7 is expressed by pancreatic cancer precursors and regulate acinar-to-ductal metaplasia in exocrine pancreas. *J Clin Invest* 2002; 109: 1437-1444