



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.012  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.012  
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(4):480-486.

· 文献综述 ·

## 赖氨酸特异性去甲基化酶 1 介导的经典 Wnt 信号通路 在肿瘤领域的研究进展

樊斐<sup>1,2</sup>, 丁杰<sup>1</sup>, 刘振华<sup>1</sup>, 吴明<sup>1</sup>, 蒋专<sup>1,2</sup>, 刘航<sup>1</sup>, 李显<sup>1</sup>, 曾家兴<sup>1</sup>, 张林<sup>1</sup>

(1. 贵州省人民医院 普通外科, 贵州 贵阳 550000; 2. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550000)

### 摘 要

作为全球性公共卫生问题, 肿瘤是当今世界危害人类健康的主要疾病之一。根据 2019 年国家癌症中心发布的全国最新癌症数据统计, 2015 年我国共新发恶性肿瘤 392.9 万例, 死亡约为 233.8 万例, 发病率约为 285.83/10 万, 病死率约为 170.05/10 万。肿瘤的发生、发展是一个多因素、多基因、多阶段渐进性累积的演变过程, 涉及肿瘤的转化、生存、增殖、侵袭、血管生成和转移。在这个过程中伴随着遗传基因和表观遗传的变化: 致癌基因、抑癌基因、错配修复基因、细胞黏附分子等在 DNA、RNA 和蛋白质水平发生改变。虽然近年来肿瘤诊断与治疗技术不断取得进步, 但大多数患者就诊时已处于晚期状态, 总体预后较差。因此探索肿瘤的发病机制, 寻找更为有效的预防治疗手段具有重要意义。现有研究表明, 表观遗传学改变在肿瘤发生、发展及侵袭转移中意义重大。目前已知的表观遗传修饰主要包括组蛋白修饰、DNA 甲基化、核小体重塑、非编码 RNA 等。在真核生物中, 组蛋白修饰包括了乙酰化、甲基化、磷酸化、核糖化及泛素化等。同其它组蛋白修饰一样, 组蛋白甲基化是一个动态可逆的过程。赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (LSD1) 能够特异性催化组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸 (H3K4) 和第 9 位赖氨酸 (H3K9) 的脱一甲基、二甲基反应, 并与组蛋白去乙酰化酶相互作用, 起到转录阻遏物的作用。该酶对哺乳动物生长发育至关重要并参与多种生物学过程, 包括细胞分化、异染色质的形成、细胞内 DNA 甲基化状态的合理维持以及诱导多能干细胞形成等。目前证实 LSD1 在多种恶性肿瘤组织中高度表达, 在肿瘤的发生、发展及耐药性产生中起到重要作用。Wnt 信号通路是一条在进化上高度保守的信号通路, 对细胞增殖、分化、迁移及凋亡起着重要作用, Wnt 信号通路关键分子的基因突变在肿瘤的发生、发展过程中具有重要作用。虽然 LSD1 和 Wnt 信号通路都与肿瘤发生、发展有关, 但两者之间是否存在联系尚未阐明。近年来越来越多的研究表明, LSD1 可通过调节经典 Wnt 信号通路的活性影响肿瘤的发生、发展。笔者就 LSD1 介导的经典 Wnt 信号通路在肿瘤领域的研究进展作一综述。

### 关键词

肿瘤; 赖氨酸特异性去甲基化酶 1; Wnt 信号通路

中图分类号: R73

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81302169); 贵州省科技厅科技计划资助项目 [(黔科合基础 [2020]1Z064); (黔科合平台人才 [2017]5602)]; 贵州省高层次留学人才创新创业基金资助项目 (留学人才择优资助合同 (2018)04 号)。

**收稿日期:** 2019-09-20; **修订日期:** 2020-03-13。

**作者简介:** 樊斐, 贵州省人民医院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤方面的研究。

**通信作者:** 丁杰, Email: dingjieboy@126.com

## Research progress of lysine-specific demethylase 1-mediated classical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancers

FAN Fei<sup>1,2</sup>, DING Jie<sup>1</sup>, LIU Zhenhua<sup>1</sup>, WU Ming<sup>1</sup>, JIANG Zhuan<sup>1,2</sup>, LIU Hang<sup>1</sup>, LI Xian<sup>1</sup>, ZENG Jiaying<sup>1</sup>, ZHANG Lin<sup>1</sup>  
(1. Department of General Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550000, China; 2. Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China)

### Abstract

As a global public health issue, cancer is one of the major diseases that endanger human health in the world today. According to the latest cancer statistics released by the National Cancer Center in 2019, there were 3.929 million new patients with malignant tumor in China in 2015, with a death rate of 2.338 million, an incidence rate of 2.8583/100 000 and a mortality rate of 1.705/100 000. The occurrence and development of tumor is a multi-factor, multi-gene, multi-stage progressive cumulative evolution process, involving tumor transformation, survival, proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis. This process is accompanied by genetic and epigenetic changes: oncogenes, tumor suppressor genes, mismatch repair genes, cell adhesion molecules are changed at DNA, RNA and protein levels. Although tumor diagnosis and treatment techniques have made continuous progress in recent years, most patients are already in advanced stage and the overall prognosis is poor. So, it is significant to explore the pathogenesis of cancer and find more effective prevention and treatment methods. Existing researches show that epigenetic changes are of great significance in tumor occurrence, development, invasion and metastasis. It's known that epigenetic modifications mainly include histone modification, DNA methylation, nucleosome remodeling, non-coding RNA, etc. In eukaryotes, histone modification includes acetylation, methylation, phosphorylation, ribosylation and ubiquitination, etc. Like other histone modifications, histone methylation is a dynamic and reversible process. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) can specifically catalyze the demethylation and dimethyl reactions of lysine at position 4 (H3K4) and lysine at position 9 (H3K9) of histone H3, and interact with histone deacetylase to act as a transcription repressor. This enzyme is crucial to the growth and development of mammals and participates in a variety of biological processes, including cell differentiation, formation of heterochromatin, reasonable maintenance of DNA methylation status in cells and induction of formation of pluripotent stem cells, etc. At present, it is confirmed that LSD1 is highly expressed in various malignant tumor tissues and plays an important role in the occurrence, development and drug resistance of tumors. Wnt signaling pathway is a highly conserved signaling pathway in evolution, which plays an important role in cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis. Gene mutation of key molecules of Wnt signaling pathway plays an important role in the occurrence and development of tumors. Although LSD1 and Wnt signaling pathways are both related to tumor occurrence and development, whether there is a link between them has not been clarified. In recent years, more and more studies have shown that LSD1 can affect the occurrence and development of tumors by regulating the activity of classical Wnt signaling pathway. In this review, the authors summarize the new research findings in the LSD1-mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancers.

### Key words

Neoplasms; Lysine Specific Demethylase 1; Wnt Signaling Pathway

**CLC number:** R73

表观遗传学是指在基因DNA序列没有发生改变的情况下, 基因表达发生了可遗传的变化, 主要包括组蛋白修饰作用、DNA甲基化作用、基因组印记、非编码RNA、X染色体失活、染色质重塑

等<sup>[1]</sup>。研究证实, 表观遗传变化在肿瘤的发生、发展及侵袭转移过程中具有重要作用<sup>[2]</sup>。

组蛋白的甲基化过去被认为是一个不可逆的、永久性的组蛋白标记, 直到2004年Shi课题组<sup>[3]</sup>发

现并确认第一个赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1 (LSD1), 证明了组蛋白的甲基化修饰是一个可逆的过程。目前认为, 组蛋白甲基化修饰是动态平衡的过程, 由组蛋白甲基转移酶和组蛋白去甲基化酶共同作用来维持。近年来研究<sup>[4]</sup>证明, 组蛋白甲基化修饰可通过调节经典Wnt信号通路活性影响肿瘤的发生、发展。

## 1 组蛋白甲基化修饰与 Wnt 通路活性

组蛋白甲基转移酶EZH2能够催化组蛋白H3第27位赖氨酸的三甲基化, 通过对Wnt通路组成元件及通路抑制因子的调控影响Wnt通路活性。研究<sup>[5]</sup>发现, 在肝细胞癌(HCC)中, 异位过量表达的EZH2可通过沉默AXIN2、NKD1、PPP2R2B、Prickle1和SFRP5等Wnt通路抑制因子来激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路, 促进永生化肝细胞增殖。而在胃癌细胞中, EZH2则通过抑制Wnt信号拮抗剂CXXC4激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路, 从而促进肿瘤发生<sup>[6]</sup>。Jung等<sup>[7]</sup>研究证实人增殖细胞核抗原相关因子(PAF)可与 $\beta$ -catenin转录复合物相互作用, 通过将EZH2募集到复合物的启动子特异性增强Wnt靶基因反式激活。

此外, 研究显示组蛋白甲基转移酶NSD2可通过催化组蛋白H3第36位赖氨酸的三甲基化促进Wnt/ $\beta$ -catenin通路靶基因CCND1表达从而激活信号通路; 赖氨酸甲基转移酶5A(KMT5A)与淋巴样增强因子1(LEF1)/TCF4直接相互作用, 通过催化组蛋白H3第20位赖氨酸单甲基化来调节Wnt激活基因如AXIN2的转录, 进而调控Wnt/ $\beta$ -catenin通路活性<sup>[8-9]</sup>。

## 2 LSD1 结构与作用机制

LSD1又名KDM1、KIAA0601、AOF2、BHC110、p110b, 晶体结构的分析显示, LSD1是黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)依赖性胺氧化酶。LSD1由852个氨基酸参与构成, 包含N端的SWIRM结构域, 其主要与染色质DNA作用; C端的胺氧化酶(AOL)结构域, 该结构域中心含有Tower结构域, Tower结构域由2个 $\alpha$ 螺旋组成, 把C端的胺氧化酶一分为二, 分别为FAD结合域和底物结合域, 形成催化活性中心, 统称为LSD1的活性区

域。Tower结构对LSD1与其它蛋白相互作用发挥重要作用, 对于维持LSD1的生物活性具有重要意义<sup>[10-11]</sup>。研究表明, Tower结构域的缺失突变将使LSD1丧失活性。

LSD1非共价结合辅酶FAD, 可特异性氧化去除H3K4、H3K9的一甲基、二甲基从而影响基因的表达。此外, LSD1还能去除其它一些非组蛋白底物上的甲基化修饰。例如, LSD1可通过去除P53蛋白第370位赖氨酸的一甲基和二甲基, 从而抑制P53与DNA损伤相关蛋白的结合, 抑制P53下游靶基因的转录表达, 进一步抑制细胞凋亡; LSD1还可影响DNMT1、E2F1、MYPT1等蛋白的活性<sup>[12-15]</sup>。

## 3 Wnt 信号通路组成与作用机制

细胞内的Wnt通路主要由以下几种蛋白构成: Wnt蛋白(Wnt配体); Wnt受体(frizzled家族蛋白及低密度脂蛋白受体相关蛋白); 散乱蛋白(dishevelled, Dsh/Dvl);  $\beta$ -连环蛋白; 糖原合成酶激酶3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ); 轴蛋白或传导蛋白(axin/conductin); APC蛋白等。

Wnt信号通路可分为经典信号通路和非经典通路。经典信号通路也称为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 由Wnt蛋白与相应Frz、LRP5/6组成的二聚体结合启动, 激活细胞内的Dsh蛋白, 活化的Dsh蛋白使GSK3 $\beta$ 磷酸化而失活, 导致APC-axin-GSK3 $\beta$ 介导的 $\beta$ -catenin降解过程受到抑制, 使 $\beta$ -catenin在细胞质中积累, 然后转移至细胞核内, 与转录因子TCF结合形成复合体后, TCF抑制作用被解除而启动转录过程, 调控下游靶基因MMP-7、c-myc、cyclin D1、claudin-1、CD44等的表达, 从而调控细胞增生与凋亡<sup>[16]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路对于组织稳态及机体正常发育至关重要, 而其异常调节在肿瘤进展中具有重要作用<sup>[17]</sup>。非经典Wnt通路包括非经典Wnt/Ca<sup>2+</sup>和Wnt/JNK通路。在Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路中, Wnt可与Frz家族, 在G蛋白介导下促进细胞内Ca<sup>2+</sup>的释放, Ca<sup>2+</sup>可激活蛋白激酶CamK-II和PKC, 从而引起各种细胞反应; Wnt/JNK通路则是激活在经典通路中不发挥作用的Dsh蛋白DEP结构域, 再由GTP酶(RhoGTPases)介导激活JNK, 导致细胞质中的JNK转移至细胞核, 活化的JNK可以和转录因子ATF-2及c-jun的氨基末端区域结合, 使其发生磷



酸化,进一步调控基因表达,通过调控细胞骨架重排从而促进细胞运动<sup>[18-19]</sup>。

## 4 LSD1介导Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路对肿瘤的影响

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路通过调控下游靶基因的转录发挥作用,同时本身也受相关抑制因子的调控。根据作用方式,可将经典Wnt信号通路抑制因子分为两类,一类包括SFRPs、WIF-1、cerbeurs和WISE,其直接抑制Wnt配体与Frz受体结合而抑制Wnt信号传导;另一类由DKK家族构成,其通过结合LRP5/6抑制Wnt信号传导。

### 4.1 LSD1介导的经典Wnt通路与结直肠癌

结直肠癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一。随着我国社会经济发展及生活水平提高,人们的饮食结构及生活习惯发生了巨大的改变,中国结直肠癌发病率与病死率不断上升。因此探索结直肠癌的发病机制,寻找更为有效的预防治疗手段具有重要意义。一项基于TCGA数据库的研究表明,Wnt/ $\beta$ -catenin通路的异常与结直肠癌发展进程息息相关,该研究发现超过90%的结直肠癌患者存在Wnt信号通路的异常<sup>[20]</sup>。Huang等<sup>[21]</sup>发现,LSD1可通过下调Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路拮抗剂DKK1而激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进结直肠癌的发生、发展。具体来说LSD1通过下调DKK1,避免游离 $\beta$ -catenin蛋白被磷酸化和降解。游离的 $\beta$ -catenin蛋白不断积累并转移至细胞核,在细胞核中上调下游目标基因的转录,包括癌基因c-myc,而c-myc过度表达会导致细胞的恶性转变。有关于LSD1如何下调DKK1,目前存在两种可能机制:(1)由于LSD1是一种去甲基化酶,它通过与多种分子伴侣相互作用导致H3K4去甲基化从而抑制目标基因的转录<sup>[22-23]</sup>;(2)LSD1通过去甲基化和稳固DNA甲基转移酶1(DNMT1)导致DNA CpG二核苷酸甲基化从而抑制目标基因转录<sup>[13,24]</sup>。其具体机制仍待进一步研究。

新出现的数据表明,LSD1具有广泛抑制基因表达的能力,其可导致肿瘤发生过程中多个肿瘤抑制基因的异常沉默,包括SFRP1、SFRP2和SFRP4和GATA家族转录因子GATA5<sup>[25]</sup>。因此我们假设一类新的多胺类似物能够有效抑制LSD1从而导致异常沉默的基因重新表达。Huang等<sup>[26]</sup>报道了一类新的多胺类似物寡胺,具有显著LSD1抑制活

性,其中化合物PG-11144与PG-11150被证明都以浓度依赖性方式抑制重组LSD1活性。在结肠癌细胞系HCT-116和RKO中能够诱导异常沉默的Wnt通路抑制因子SFRP1、SFRP2、SFRP5和GATA5的重新表达,从而抑制肿瘤细胞生长。该课题组的进一步研究显示,PG-11144或DNA甲基化转移酶抑制剂地西他滨单独作用均能显著抑制接种了HCT-116细胞的裸鼠移植瘤的生长,而二者联合使用能够明显诱导SFRP2的稳健再表达,更为有效的抑制肿瘤细胞生长。因此,将抑制LSD1的多胺类似物与DNMT抑制剂联合使用代表了一种非常有前途的癌症表观遗传治疗新方法。

富含亮氨酸的含重复序列的G蛋白偶联受体5(Lgr5)属于G蛋白偶联受体蛋白家族,是Wnt信号传导的靶标<sup>[27]</sup>。前期研究<sup>[28]</sup>表明,Lgr5的过度表达与结直肠癌的进展有关,并且敲低Lgr5抑制了结直肠癌细胞的增殖和集落形成能力。Hsu等<sup>[29]</sup>研究证实LSD1抑制剂CBB1003能够通过下调Lgr5使Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径失活从而抑制结直肠癌细胞的生长。此外,Wu等<sup>[30]</sup>表明将LSD1抑制剂寡胺与二氟甲基鸟氨酸(DFMO)可协同诱导包括SFRP2在内的多种异常沉默的肿瘤抑制基因再表达。该课题组证实在结肠癌细胞系HCT116中,PG-11144与DFMO联合使用可产生最为显著的细胞毒性从而促进肿瘤细胞凋亡。DFMO是一类鸟氨酸去羧化酶的抑制剂,在前期研究中已证实DFMO是一种耐受性好、有希望能够预防散发性结直肠癌的药物<sup>[31]</sup>。DFMO可耗尽天然多胺而增加外源性多胺的吸收,其与寡胺的联合代表了一种新的癌症表观遗传学治疗方法。

### 4.2 LSD1介导的经典Wnt通路与HCC

HCC是我国及亚非一些地区常见的恶性肿瘤之一,病死率高。研究证实,Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导是肝干细胞和癌症起始细胞(CICs)自我更新的有效调节因子。Lei等<sup>[32]</sup>证实,Lgr5大量表达与HCC的进展和不良结局有关。Lgr5+HCC细胞的行为类似于CICs,并且具有高度的致瘤性和耐药性。其研究同时表明,LSD1可通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关抑制因子组蛋白H3第4位赖氨酸的一甲基化和二甲基化水平来调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路活性。其通过抑制Prickle1、Sfrp5及APC活性从而激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,维持Lgr5+HCC细胞的干细胞特性及耐药性。

多激酶抑制剂索拉非尼是一种新型多靶向性

的治疗肿瘤的口服药物，可同时作用于肿瘤细胞和肿瘤血管，用于治疗无法手术或发生远处转移的HCC，然而其临床应用常受到肿瘤耐药问题的阻碍。最近研究证明肿瘤耐药性与肿瘤干细胞亚群的产生密切相关，包括Lgr5、Sox9、Nanog和CD90在内的几种肝脏肿瘤干细胞标志物的相对mRNA和蛋白水平在索拉非尼耐药性亚克隆中升高。Huang等<sup>[33]</sup>研究证实，LSD1过表达及其导致的组蛋白H3第4位赖氨酸一甲基、二甲基化水平降低有助于诱导肝脏肿瘤干细胞对索拉非尼的抗性。而LSD1抑制剂，如帕吉林和GSK2879552可激活多种Wnt通路抑制剂如Prickle1, APC, Sfrp5从而下调索拉非尼耐药细胞中 $\beta$ -连环蛋白的信号活性，增加肿瘤细胞对索拉非尼的敏感性。

### 4.3 LSD1介导的经典Wnt通路与乳腺癌

乳腺癌是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤，近年我国乳腺癌发病率不断上升，已位居女性恶性肿瘤第1位<sup>[34]</sup>。核小体重塑和去乙酰化(NuRD)复合体是一种多亚基复合体，具有染色质重塑和组蛋白去乙酰化酶活性<sup>[35]</sup>，广泛参与细胞多种功能如致癌、基因组稳定和衰老<sup>[36]</sup>。Wang等<sup>[37]</sup>利用anti-FLAG亲和层析联合质谱和免疫共沉淀等实验方法证明LSD1是NuRD复合体的一个亚基，揭示了组蛋白去甲基化和组蛋白去乙酰化这两种重要的组蛋白修饰在染色质重塑中相互协调作用的机制。转录靶标分析显示LSD1/NuRD复合物广泛参与多种细胞信号通路的调节，然而招募LSD1/NuRD复合物的确切转录因子尚不清楚。

Zheng等<sup>[38]</sup>报道了同源盒基因家族成员SIX3可通过选择性地招募LSD1/NuRD复合物抑制包括WNT1和FOXC2在内的一群与细胞增殖和侵袭密切相关的基因，从而抑制肿瘤发生和转移。同时证实SIX3/LSD1/NuRD可通过抑制WNT1、WNT3、WNT5A等相关配体表达来抑制Wnt信号通路并影响乳腺癌的进展。

### 4.4 LSD1介导的经典Wnt通路与胃癌

詹倩娜<sup>[39]</sup>发现，胃癌组织中的LSD1及Wnt3a表达均明显高于正常癌旁组织并且LSD1与Wnt3a表达量呈正相关。进一步研究表明，在胃癌细胞中，LSD1通过正向调控PORCN基因的转录从而影响Wnt3a的分泌进而影响Wnt通路活性。不过，对于LSD1调控PORCN基因转录的机制尚有待进一步研究。同时，LSD1还可通过调控Wnt通路活性影响胃癌细胞系MGC-803及SGC-7901的侵袭、迁移

及上皮-间质转化。

### 4.5 LSD1介导的经典Wnt通路与神经母细胞瘤

有研究<sup>[40]</sup>表明，Wnt通路的核心蛋白 $\beta$ -catenin能够促进神经母细胞瘤细胞的增殖，而LSD1的高表达与 $\beta$ -catenin蛋白在神经母细胞瘤胞质中堆积增加是否直接相关尚未被证实。刘铭等<sup>[41]</sup>利用体外细胞实验证实，在神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞系中，LSD1表达抑制， $\beta$ -catenin在SH-SY5Y中的堆积量降低；LSD1表达增加， $\beta$ -catenin在SH-SY5Y细胞系中的堆积量增加，两者在SH-SY5Y细胞中的表达呈正相关。初步表明，LSD1可促进 $\beta$ -catenin蛋白在神经母细胞瘤细胞胞质中堆积，证实了LSD1可通过激活Wnt通路，从而引起神经母细胞瘤细胞的增殖和转移，但LSD1促进 $\beta$ -catenin蛋白在神经母细胞瘤细胞胞质中堆积的具体机制尚待进一步研究。

## 5 结 语

肿瘤的发生、发展是一个多步反应过程，涉及多种原癌基因及肿瘤抑制基因遗传和表观遗传改变，很多致癌信号通路如Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路、Notch通路、TGF- $\beta$ 通路、MAPK通路、PI3K-Akt-mTOR通路等都参与了肿瘤的发生、发展。其中，LSD1所介导的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路发挥了极为重要的作用。现有研究证明，LSD1可通过下调Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路拮抗剂DKK1促进结直肠癌的发生、发展，通过抑制Prickle1、Sfrp5及APC活性促进肝细胞癌的进展及耐药性产生，通过正向调控PORCN基因的转录从而促进Wnt3a的分泌，推动胃癌的发生、发展。但是在神经母细胞瘤细胞中，LSD1通过何种机制促进 $\beta$ -catenin蛋白的堆积以及在其他诸如肺癌、食管癌、白血病等肿瘤中，LSD1是否可通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin通路活性而影响肿瘤的发生、发展目前尚不明确。

因此，探索这些调控机制，不仅有利于研究肿瘤的发病机制及评估预后，也为在不同层次开发多靶标抗癌药物提供了方向。近年来，一系列以LSD1及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路为靶点的治疗药物显示了良好的应用前景。虽然目前大多数靶向药物仍处于临床试验前阶段，缺乏安全性及有效性的评估，但随着人们对肿瘤发病机制研究的不断深入及制药工业的发展，在不同层次开发多靶标

抗癌药物将会为肿瘤的治疗提供更为有效的方法。

#### 参考文献

- [1] Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(8):487–500. doi: 10.1038/nrg.2016.59.
- [2] Chatterjee A, Rodger EJ, Eccles MR. Epigenetic drivers of tumorigenesis and cancer metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51:149–159. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.08.004.
- [3] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1[J]. *Cell*, 2004, 119(7):941–953. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.012.
- [4] Wils LJ, Bijlsma MF. Epigenetic regulation of the Hedgehog and Wnt pathways in cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 121:23–44. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.013.
- [5] Cheng AS, Lau SS, Chen Y, et al. EZH2-mediated concordant repression of Wnt antagonists promotes  $\beta$ -catenin-dependent hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11):4028–4039. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3342.
- [6] Lu H, Sun J, Wang F, et al. Enhancer of zeste homolog 2 activates wnt signaling through downregulating CXXC finger protein 4[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e776. doi:10.1038/cddis.2013.293.
- [7] Jung HY, Jun S, Lee M, et al. PAF and EZH2 induce Wnt/ $\beta$ -catenin signaling hyperactivation[J]. *Mol Cell*, 2013, 52(2):193–205. doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.028.
- [8] Toyokawa G, Cho HS, Masuda K, et al. Histone lysine methyltransferase Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in human carcinogenesis through regulation of the Wnt pathway[J]. *Neoplasia*, 2011, 13(10):887–898. doi: 10.1593/neo.11048.
- [9] Li Z, Nie F, Wang S, et al. Histone H4 Lys 20 monomethylation by histone methylase SET8 mediates Wnt target gene activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(8):3116–3123. doi: 10.1073/pnas.1009353108.
- [10] Chen Y, Yang Y, Wang F, et al. Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(38):13956–13961. doi: 10.1073/pnas.0606381103.
- [11] Anand R, Marmorstein R. Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(49):35425–35429. doi: 10.1074/jbc.R700027200.
- [12] Huang J, Sengupta R, Espejo AB, et al. p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1[J]. *Nature*, 2007, 449(7158):105–108. doi:10.1038/nature06092.
- [13] Wang J, Hevi S, Kurash JK, et al. The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1):125–129. doi:10.1038/ng.268.
- [14] Kontaki H, Talianidis I. Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(1):152–160. doi:10.1016/j.molcel.2010.06.006.
- [15] Cho HS, Suzuki T, Dohmae N, et al. Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3):655–660. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2446.
- [16] Ueno K, Hirata H, Hinoda Y, et al. Frizzled homolog proteins, microRNAs and Wnt signaling in cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(8):1731–1740. doi: 10.1002/ijc.27746.
- [17] Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(11):1461–1473. doi: 10.1038/onc.2016.304.
- [18] VanderVorst K, Dreyer CA, Konopelski SE, et al. Wnt/PCP Signaling Contribution to Carcinoma Collective Cell Migration and Metastasis[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8):1719–1729. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2757.
- [19] Kohn AD, Moon RT. Wnt and calcium signaling: beta-catenin-independent pathways[J]. *Cell Calcium*, 2005, 38(3–4):439–446. doi: 10.1016/j.ceca.2005.06.022.
- [20] Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(1A):A68–77. doi: 10.5114/wo.2014.47136.
- [21] Huang Z, Li S, Song W, Li X, et al. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) contributes to colorectal tumorigenesis via activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by down-regulating Dickkopf-1 (DKK1) [corrected][J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e70077. doi: 10.1371/journal.pone.0070077.
- [22] Shi YJ, Matson C, Lan F, et al. Regulation of LSD1 histone demethylase activity by its associated factors[J]. *Mol Cell*, 2005, 19(6):857–864. doi: 10.1016/j.molcel.2005.08.027.
- [23] Lee MG, Wynder C, Cooch N, et al. An essential role for CoREST in nucleosomal histone 3 lysine 4 demethylation[J]. *Nature*, 2005, 437(7057):432–435. doi:10.1038/nature04021.
- [24] Jin L, Hanigan CL, Wu Y, et al. Loss of LSD1 (lysine-specific demethylase 1) suppresses growth and alters gene expression of human colon cancer cells in a p53- and DNMT1(DNA methyltransferase 1)-independent manner[J]. *Biochem J*, 2013, 449(2):459–468. doi:10.1042/BJ20121360.
- [25] Sharma SK, Hazeldine S, Crowley ML, et al. Polyamine-based small molecule epigenetic modulators[J]. *Medchemcomm*, 2012, 3(1):14–21. doi:10.1039/C1MD00220A.
- [26] Huang Y, Stewart TM, Wu Y, et al. Novel oligoamine analogues inhibit lysine-specific demethylase 1 and induce reexpression



- of epigenetically silenced genes[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23):7217–7228. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1293.
- [27] Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells: current status and evolving complexities[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(6):717–728. doi:10.1016/j.stem.2012.05.007.
- [28] Hsu HC, Liu YS, Tseng KC, et al. Overexpression of Lgr5 correlates with resistance to 5-FU-based chemotherapy in colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(11):1535–1546. doi:10.1007/s00384-013-1721-x.
- [29] Hsu HC, Liu YS, Tseng KC, et al. CBB1003, a lysine-specific demethylase 1 inhibitor, suppresses colorectal cancer cells growth through down-regulation of leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 expression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(1):11–21. doi:10.1007/s00432-014-1782-4.
- [30] Wu Y, Steinbergs N, Murray-Stewart T, et al. Oligoamine analogues in combination with 2-difluoromethylornithine synergistically induce re-expression of aberrantly silenced tumour-suppressor genes[J]. *Biochem J*, 2012, 442(3):693–701. doi:10.1042/BJ20111271.
- [31] Meyskens FL Jr, McLaren CE, Pelot D, et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2008, 1(1):32–38. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-08-0042.
- [32] Lei ZJ, Wang J, Xiao HL, et al. Lysine-specific demethylase 1 promotes the stemness and chemoresistance of Lgr5(+) liver cancer initiating cells by suppressing negative regulators of  $\beta$ -catenin signaling[J]. *Oncogene*, 2015, 34(24):3188–3198. doi:10.1038/onc.2015.129.
- [33] Huang M, Chen C, Geng J, et al. Targeting KDM1A attenuates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway to eliminate sorafenib-resistant stem-like cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2017, 398:12–21. doi:10.1016/j.canlet.2017.03.038.
- [34] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19–28. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(1):19–28. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [35] Torchy MP, Hamiche A, Klaholz BP. Structure and function insights into the NuRD chromatin remodeling complex[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(13):2491–2507. doi:10.1007/s00018-015-1880-8.
- [36] Clapier CR, Iwasa J, Cairns BR, et al. Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(7):407–422. doi:10.1038/nrm.2017.26.
- [37] Wang Y, Zhang H, Chen Y, et al. LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer[J]. *Cell*, 2009, 138(4):660–672. doi:10.1016/j.cell.2009.05.050.
- [38] Zheng Y, Zeng Y, Qiu R, et al. The Homeotic Protein SIX3 Suppresses Carcinogenesis and Metastasis through Recruiting the LSD1/NuRD(MTA3) Complex[J]. *Theranostics*, 2018, 8(4):972–989. doi:10.7150/thno.22328.
- [39] 詹倩娜. LSD1介导Wnt通路促进胃癌细胞侵袭、迁移和EMT的机制[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- Zhan QN. Mechanism of invasion, migration and EMT mediated by LSD1-mediated Wnt pathway in gastric cancer cells[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2017.
- [40] Garikapati KR, Patel N, Makani VKK, et al. Down-regulation of BORIS/CTCF efficiently regulates cancer stemness and metastasis in MYCN amplified neuroblastoma cell line by modulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(1):93–99. doi:10.1016/j.bbrc.2017.01.066.
- [41] 刘铭, 迟仁杰, 陈鑫, 等. LSD1在神经母细胞瘤细胞中促进 $\beta$ -catenin在胞质中堆积[J]. *中华小儿外科杂志*, 2018, 39(4):296–301. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.04.012.
- Liu M, Chi RJ, Chen X, et al. LSD1 promotes the accumulation of  $\beta$ -catenin in the cytoplasm of neuroblastoma cytoplasm [J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2018, 39(4):296–301. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.04.012.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 樊斐, 丁杰, 刘振华, 等. 赖氨酸特异性去甲基化酶1介导的经典Wnt信号通路在肿瘤领域的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(4):480–486. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.012

**Cite this article as:** Fan F, Ding J, Liu ZH, et al. Research progress of lysine-specific demethylase 1-mediated classical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancers[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(4):480–486. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.012