

NOTUM蛋白研究进展

郝奥运¹, 张信哲¹, 折艺桐¹, 拓明明¹, 雒之祥¹, 马淑云^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院妇科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月25日

摘要

NOTUM (棕榈油酰蛋白羧酸酯酶基因)是Wnt信号通路的关键负调控因子, 通过编码一种 α/β 水解酶催化Wnt蛋白上必需棕榈油酰基团的脱酰基反应, 通过去除该酰基修饰使Wnt蛋白失活, 进而阻断Wnt通路, 从而治疗Wnt信号相关疾病(如骨代谢相关疾病和癌症)。近年来, 关键信号通路的治疗策略成为研究热点, 鉴于其重要作用, 我们在这篇综述中重点介绍了目前关于NOTUM蛋白的结构和功能、上游表达调控网络与肿瘤微环境及免疫微环境的互作以及其在多种疾病中的重要作用及可能的作用机制, 系统剖析NOTUM作为疾病生物标志物的诊断、预后及疗效预测潜力, 同时针对现有研究争议进行思辨分析、梳理研究空白与待解科学问题, 希望为后续研究NOTUM靶向治疗相关疾病提供理论依据。

关键词

NOTUM, Wnt/ β -Catenin通路, 骨代谢, 癌症, 肿瘤微环境, 生物标志物, 表达调控网络

Research Progress of NOTUM Protein

Aoyun Hao¹, Xinzhe Zhang¹, Yitong Zhe¹, Mingming Tuo¹, Zhixiang Luo¹, Shuyun Ma^{2*}

¹The Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 25, 2026

Abstract

NOTUM, a palmitoleoyl-protein carboxylesterase gene, acts as a key negative regulator of the Wnt signaling pathway. It encodes an α/β hydrolase that catalyzes the deacylation of the essential palmitoleoyl moiety on Wnt proteins. The removal of this acyl modification inactivates Wnt proteins and further blocks the Wnt signaling pathway, showing therapeutic potential for Wnt pathway-

*通讯作者。

文章引用: 郝奥运, 张信哲, 折艺桐, 拓明明, 雒之祥, 马淑云. NOTUM 蛋白研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(3): 305-316. DOI: 10.12677/jcpm.2026.53211

related diseases such as bone metabolism disorders and cancers. In recent years, therapeutic strategies targeting critical signaling pathways have become a research hotspot. Given its vital biological functions, this review systematically summarizes the structural characteristics and biological functions of NOTUM protein, the upstream regulatory network of NOTUM expression, the interaction between NOTUM and tumor microenvironment as well as immune microenvironment as well as its roles and underlying molecular mechanisms in various diseases. We further explore the potential of NOTUM as a biomarker for disease diagnosis, prognosis and therapeutic response prediction, and conduct speculative discussion on contradictory research conclusions, analyzing the reasons from cell type specificity, disease staging differences and experimental model limitations, and clarifying current research gaps and core scientific questions to be answered aiming to provide a theoretical basis for subsequent research on NOTUM-targeted therapy of related diseases.

Keywords

NOTUM, Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway, Bone Metabolism, Cancer, Tumor Microenvironment, Biomarker, Expression Regulatory Network

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. NOTUM 概述

1.1. NOTUM 简介

NOTUM 负责编码一种 α/β 水解酶，最初有学者在果蝇中发现了它，它的结构与植物中的果胶乙酰酯酶相似，当时研究者们认为 NOTUM 主要参与调控果蝇翅膀的发育[1]。并且有研究者发现果蝇中 NOTUM 缺失会导致翅膀异常生长，表明其缺失会使 Wnt 信号失控。所以研究者们提出了既往假说：NOTUM 是磷脂酶，可以通过切割“膜结合糖蛋白的 GPI 锚”与“糖蛋白(如 glypicans)”的连接，从而释放 glypicans 以减少其对 Wnt 活性的抑制。

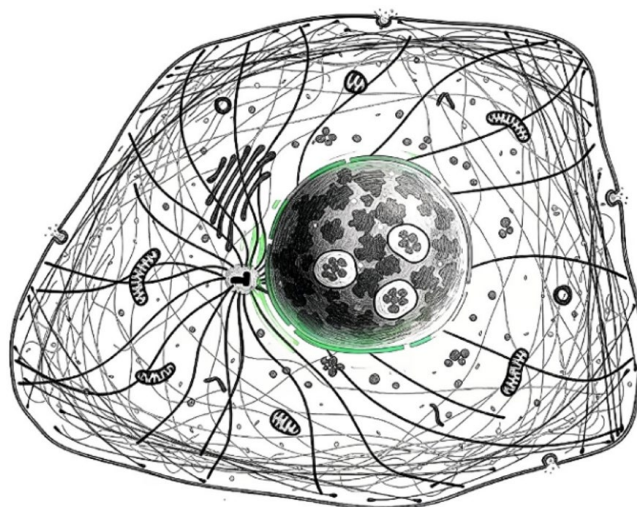


Figure 1. Subcellular localization of NOTUM
图 1. NOTUM 在细胞中的定位

但糖蛋白聚糖结合 Hh、Dpp 等多种配体，而 NOTUM 仅特异性抑制 Wnt 通路，该假说无法解释该特异性。直到 2015 年 Kakugawa 等人的核心新发现提出：NOTUM 的胞外脱酰酶功能。即 NOTUM 通过酶解作用去除 Wnt 蛋白上的酰基，直接使 Wnt 失活——此“胞外脱酰酶活性”此前从未被报道，彻底颠覆了对 NOTUM 功能的既往认知[2]。随着研究学者的深入研究发现：其在哺乳动物的肝脏[3]、骨细胞[4]、肠上皮细胞[5]中也表达。如图 1 所示：NOTUM 的细胞定位主要表达于细胞外和内质网。NOTUM 作为调节 Wnt 蛋白的关键负调节因子，可以通过 Wnt 蛋白这个细胞间信号分子的调节，从而对很多不同类型细胞的增殖与分化平衡中产生影响，进一步对正常组织维持和癌症的发生发展发挥重要作用。而由 Wnt 介导的 WNT 信号通路可细分为两类：经典 WNT 信号通路和非经典信号通路。其中经典 WNT 信号转导也称为“WNT/ β -catenin 信号转导”，主要通过调节 β -catenin 在细胞质中的积累来激活[6]。而 NOTUM 的 Wnt 去酰化活性在 Wnt 信号通路的精细调节中发挥关键作用，Kakugawa 等人的研究也为理解 Wnt 信号通路的精细调控提供了重要依据，且证明了 NOTUM 从其功能上可能成为调节 Wnt 信号相关疾病(如神经退行性疾病和癌症)的潜在治疗靶点[2]。

1.2. NOTUM 结构及分类

NOTUM 的结构遵循“典型的” α/β 水解酶超家族蛋白折叠模式，包含一个由 8 条链构成的 β -折叠核心域，该核心域被 α -螺旋(α B、 α C 及 α F)与环结构共同保护。此外，其还具有一个可移动的盖子结构域，该结构域由 α A、 α D、 α E 螺旋及环组成；通过使这些螺旋远离或靠近催化口袋，盖子结构域能呈现“开放”或“闭合”两种构象——这是脂肪酶的一个显著特征。目前研究认为，开放构象有助于底物进入酶的活性区域，而闭合构象则是底物发生催化加工的构象状态。这一特性在结合棕榈油酸底物的 NOTUM 结构中可清晰体现，该结构明确呈闭合构象[7]。

而 Nusse Roel 等人通过结构分析也发现，人源和果蝇 NOTUM 均为水解酶结构，且含一个约 380 立方埃的大疏水腔。其大的疏水腔可容纳棕榈油酸的酰基。结合实验表明，NOTUM 能特异性结合 Wnt 上的单不饱和酰基并形成复合物，且具有细胞外脱酰酶活性，可去除 Wnt 的酰基，使 Wnt 失活，进而抑制 Wnt-Frizzled 相互作用，阻断信号传导[8]。

目前关于 NOTUM 的分类主要有 NOTUM1 及 NOTUM2，其中 NOTUM1 又在各种生物中分别表达为：斑马鱼：NOTUM1a；其他脊椎动物：人类 NOTUM、小鼠 NOTUM 等；无脊椎动物：果蝇 NOTUM、涡虫 NOTUM [9]。其中在 Jorge A 等人的研究中发现斑马鱼 3 个 NOTUM 同源物(NOTUM1a、NOTUM1b、NOTUM2)中的 NOTUM 1a 保留了家族的原始功能(调控 Wnt 信号以维持组织发育) [10]。NOTUM 2 仅存在于鱼类(斑马鱼、棘鱼、河豚等)，并且 NOTUM 2 亚型在鱼类中发生功能特化，转向神经发育中的轴突引导，但是哺乳动物中无同源基因中发生功能特化[10]。这是首次发现 NOTUM 同源物具有非 Wnt 调控的功能，为理解神经连接形成的分子机制及 NOTUM 家族的进化提供了关键依据并且打破了此前 NOTUM 同源物仅参与 Wnt/ β -catenin 信号通路调控的认知[9] [10]。

1.3. NOTUM 表达上游调控网络

NOTUM 的时空特异性表达受转录调控、表观遗传修饰及信号通路交叉调控等多个层面的精密控制，构成了复杂的上游调控网络，决定了其在不同组织、不同生理病理状态下的表达水平与功能发挥。

转录调控层面：经典 Wnt/ β -catenin 通路是 NOTUM 最核心的上游正向调控通路， β -catenin/TCF4 复合物可直接结合 NOTUM 启动子区，驱动其转录激活，形成 Wnt-NOTUM 负反馈环路；同时 TGF- β /Smad2 信号可作为非 Wnt 上游信号诱导 NOTUM 表达，是肿瘤微环境调控 NOTUM 的重要途径[11]。此外，PI3K/AKT 通路亦可上调 NOTUM 转录，参与胃癌等肿瘤干细胞特性调控[12]。

表观遗传调控层面：DNA 甲基化是调控 NOTUM 表达的关键表观机制，肝母细胞瘤中 NOTUM 启动子区低甲基化直接导致基因过表达，与肿瘤侵袭性密切相关[13]；而在部分肿瘤及正常组织衰老过程中，启动子高甲基化可沉默 NOTUM 表达，参与 Wnt 通路异常激活。组蛋白乙酰化、微小 RNA (miRNA) 靶向沉默也参与 NOTUM 转录后调控，目前仍有大量非编码 RNA 对 NOTUM 的调控机制尚未被系统解析。

其他调控因子：激素及天然活性物质可参与 NOTUM 表达调控，如褪黑素可在蛋白及转录层面抑制 NOTUM 活性与表达；糖皮质激素泼尼松可促进骨细胞中 NOTUM 表达，抑制成骨相关 Wnt 通路[4]；沙棘提取物、强骨饮等天然药物可下调 NOTUM 表达，激活 Wnt/ β -catenin 通路改善骨代谢[14]。

2. NOTUM 与发育

NOTUM 与生物的发育有着密不可分的关系，其通过时空精准调控 Wnt 信号梯度，参与多组织发育过程：1. 肠道发育与衰老，在 PENTINMIKKO N 等人的研究中表明潘氏细胞是通过 NOTUM 过表达从而降低 Wnt 活性来减弱老年肠道上皮的再生能力[5]。2. 神经发育中，NOTUM 通过清除细胞外 Wnt 梯度，促进突触前神经元精细化连接[15]。3. 气管软骨发育过程中 NOTUM 蛋白通过平衡 Wnt 信号通路从而发挥重要作用[16]。4. 胎盘正常发育：NOTUM 介导的 WNT 沉默是胎盘正常发育和健康妊娠的核心，其失调可能是胎盘功能障碍的重要诱因，为早期流产、子痫前期等妊娠疾病的病因研究和潜在治疗靶点提供了新方向[17]。

3. NOTUM 与肿瘤微环境及免疫微环境的相互作用

NOTUM 作为一种分泌型胞外酶，不仅通过自分泌方式调控肿瘤细胞自身的生物学行为，还可通过旁分泌方式重塑肿瘤微环境(TME)，包括细胞外基质、基质细胞及免疫微环境，从而影响肿瘤的发生、发展及转移。

3.1. NOTUM 与肿瘤微环境的互作

肿瘤微环境作为肿瘤细胞生存和发展的“土壤”，NOTUM 可以通过多种机制参与肿瘤微环境的重塑。首先，肿瘤细胞分泌的 NOTUM 可通过脱酰基灭活胞外 Wnt 配体，形成局部 Wnt 信号低活性微环境。在结直肠癌中，APC 突变的肿瘤细胞可分泌大量 NOTUM，抑制周围野生型肠道干细胞的功能，使突变细胞在克隆竞争中取得优势，从而促进肿瘤的起始与演进[18]。

其次，NOTUM 可通过调控糖蛋白 Glypican 的活性，重塑细胞外基质(ECM)微环境。Glypican 是一类细胞膜表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖，可结合多种生长因子和细胞外基质成分，参与细胞黏附、迁移及信号传导。在晚期结直肠癌中，NOTUM 通过调控 Glypican1/4 的活性，改变细胞外基质的组成与结构，为肿瘤细胞的侵袭和远端转移定植创造适宜的微环境[19]。

此外，肿瘤微环境中的基质细胞(如癌相关成纤维细胞 CAFs)也可分泌 NOTUM，参与肿瘤微环境的调控。在结直肠癌中，CAFs 分泌的 NOTUM 可通过 TGF- β /NOTUM/OLFM4 轴调控肠道干细胞的干性，改变肿瘤微环境中的干细胞稳态，影响肿瘤的增殖、侵袭及转移潜能[11]。

3.2. NOTUM 与肿瘤免疫微环境的调控

目前 NOTUM 对肿瘤免疫微环境的调控仍处于初步探索阶段，现有研究提示其可通过 Wnt 通路参与免疫细胞浸润、极化及免疫逃逸过程。Wnt/ β -catenin 通路异常激活可抑制树突状细胞成熟、促进肿瘤相关巨噬细胞 M2 型极化、诱导 T 细胞耗竭，而 NOTUM 作为 Wnt 负调控因子，可通过抑制 Wnt 信号反向调控肿瘤免疫微环境。在肝癌、结直肠癌中，NOTUM 异常表达可通过调控免疫检查点分子表达、改变细胞因子分泌谱，影响免疫细胞向肿瘤组织的浸润能力[13] [17]；同时 NOTUM 启动子甲基化异常可关

联肿瘤免疫微环境分型,有望成为肿瘤免疫微环境分层的潜在标志物。但目前关于 NOTUM 调控 T 细胞、NK 细胞、肿瘤相关巨噬细胞具体分子机制仍缺乏系统性研究,是未来领域重要研究空白。

4. NOTUM 作为疾病生物标志物的潜力

生物标志物是疾病诊断、预后判断及治疗响应预测的重要工具。NOTUM 在多种疾病中存在组织及体液特异性异常表达,且其表达水平与疾病进展、治疗疗效密切相关,具备成为理想生物标志物的潜力。

4.1. 诊断标志物

NOTUM 在多种恶性肿瘤中呈现组织特异性高表达,与正常癌旁组织差异显著,可作为组织学辅助诊断指标。在胃癌中,血清 NOTUM 在早期胃癌患者中即显著升高,其诊断早期胃癌的 ROC 曲线下面积(AUC)优于传统肿瘤标志物 CEA 和 CA19-9,联合检测可进一步提高诊断效能[12]。在肝细胞癌、结直肠癌、口腔鳞癌中,组织 NOTUM 高表达也具有一定的辅助诊断价值。

在非肿瘤性疾病中,NOTUM 同样具有诊断潜力。在骨质疏松症中,血清 NOTUM 表达水平与骨密度呈负相关,可反映骨质疏松的严重程度,为无创评估骨代谢状态提供新靶点[20]。在阿尔茨海默病中,脑脊液 NOTUM 含量与患者认知功能下降程度呈正相关,具备早期筛查的潜力[21]。

4.2. 预后评估标志物

NOTUM 表达水平与多种肿瘤的分期、侵袭转移及患者生存期密切相关,可作为独立的预后评估因子。在结直肠癌中,NOTUM 高表达与肿瘤晚期、淋巴结转移及远处转移呈正相关,NOTUM 高表达患者的总生存期和无病生存期显著缩短[19]。在肝母细胞瘤中,NOTUM 启动子低甲基化导致的过表达与肿瘤侵袭性增强及不良预后密切相关[13]。在口腔鳞癌中,NOTUM 高表达患者的肿瘤增殖和迁移能力更强,术后复发风险更高。

在骨代谢疾病中,NOTUM 高表达提示皮质骨量降低、骨折风险升高,可用于预测骨质疏松性骨折的发生风险。在阿尔茨海默病中,脑内 NOTUM 过度表达与认知衰退速度呈正相关,可用于预判患者的病情进展。

4.3. 治疗响应预测标志物

NOTUM 可作为 Wnt 靶向治疗及其他抗肿瘤治疗的疗效预测标志物。2016 年 Madan Babita 等人的研究首次证实,NOTUM 表达水平与 PORCN (Wnt 酰基转移酶)抑制剂的药物敏感性高度相关,NOTUM 高表达的肿瘤细胞对 PORCN 抑制剂更敏感,提示 NOTUM 可作为 Wnt 通路靶向治疗的药效学生物标志物,用于筛选获益人群、指导个体化治疗[22]。

5. NOTUM 与疾病发生发展

Wnt 信号通路的抑制性调控与许多疾病有关,包括癌症、骨质疏松症和神经退行性疾病如阿尔茨海默病[23]。而 NOTUM 蛋白作为一种 Wnt 配体的去乙酰化酶,其在不同的疾病中通过不同的作用机制发挥了其不同的作用。

5.1. NOTUM 与肝脏疾病

肝脏是调节全身代谢的重要器官,肝脏疾病会引起许多问题如肥胖和胰岛素抵抗。Frédéric Canal 等人的研究中发现雄性 NOTUM 缺陷小鼠随年龄增长出现肥胖和葡萄糖稳态失调,该研究发现肥胖和葡萄糖稳态失调会随着年龄的增长在雄性 NOTUM 缺陷小鼠中逐渐出现,这表明 NOTUM 以性别特异性方式

参与肥胖和 2 型糖尿病的病理生理过程,其可能是治疗肥胖和糖尿病的潜在治疗靶点[3]。此外,有研究数据证实,HBV 复制通过上调 Wnt5a 介导的非经典 Wnt 信号通路(NFATc1、Jnk)促进肝纤维化的发生发展而 Notum 可通过抑制上述通路,显著下调纤维化相关基因表达、抑制 HSCs 激活,从而发挥抗 HBV 相关肝纤维化的作用为慢性 HBV 感染者的抗纤维化药物研发提供了新的候选靶点[24]。

5.2. NOTUM 与癌症

5.2.1. 结直肠癌(CRC)

结直肠癌占全球每年确诊癌症和癌症相关死亡的 10%左右,是女性第二大常见癌症、男性第三大常见癌症,女性发病率和死亡率比男性低约 25%。发达国家发病率和死亡率较高,预计 2035 年全球新发病例将达 250 万并且 50 岁以下患者数量呈上升趋势[25]。而在 Tian Yuhua 等人的研究发现 NOTUM 在结直肠癌中的调控作用,该研究发现结直肠癌大多数病例是由 APC 肿瘤抑制因子失活引发的,APC 突变导致 β -catenin 异常激活,同时诱导 NOTUM 高表达以负反馈抑制 Wnt 信号。然而,在 P53 缺失的晚期 CRC 中,NOTUM 却成为一种特定的致癌基因,NOTUM 通过调控 Glypican1/4 的活性促进远端器官转移定植[19]。并且在 2016 而在治疗方面,在 2021, Hua Gong, Qiang Niu 等人的研究中表明 NOTUM 在结肠腺癌(COAD: 结直肠癌的一种分型)中高表达,可能参与肿瘤进展,敲低 NOTUM 可通过调节 FAS 介导的细胞凋亡抑制肿瘤,Wnt 信号通路参与 NOTUM 对细胞凋亡的调控[26],而 Flanagan 等人的研究也发现了在 CRC 中 APC 突变细胞通过分泌 NOTUM 抑制野生型肠道干细胞(ISC)功能,在克隆竞争中取得优势,促进结直肠癌发生,更加证实 NOTUM 可作为 Apc 驱动的肠道肿瘤的潜在治疗靶点[18]。

思辨讨论: 现有研究显示 NOTUM 在肝脏代谢和肝纤维化中发挥保护作用,但在肝细胞癌中却表现为促癌作用,结论存在明显矛盾。可能的解释包括:

细胞类型特异性: 正常肝细胞、肝星状细胞与肝癌细胞中 NOTUM 的下游调控通路完全不同。在正常肝细胞和肝星状细胞中,NOTUM 主要通过抑制异常激活的 Wnt 通路发挥保护作用;而在肝癌细胞中,由于表观遗传修饰和基因背景的改变,NOTUM 的功能发生了转换。

疾病分期差异: 在肝纤维化早期,NOTUM 通过抑制 Wnt 通路延缓纤维化进展;但当疾病进展至肝癌阶段,持续的 Wnt 通路激活诱导 NOTUM 高表达,而 NOTUM 反而通过其他机制(如调控 Glypican 活性)促进肿瘤进展。

实验模型局限性: 现有研究多采用基因敲除小鼠模型,与临床人体组织的微环境存在差异;且性别差异导致 NOTUM 功能的异质性不可忽视,多数研究仅使用雄性动物,可能忽略了雌性动物中的不同表型。

5.2.2. 肝细胞癌(HCC)

原发性肝癌是全球第六大常见癌症,也是第三大癌症死因[27]。其中,男性发病率高于女性,如 2012~2016 年,男性肝癌发病率为 12.7(每 100,000 人口),女性为 4.4(每 100,000 人口)[28]。原发性肝癌包括肝细胞癌(HCC)(占 75%~85%的病例)和肝内胆管癌(10%~15%)以及其他罕见类型。肝细胞癌多数患者确诊时已至中晚期,需依赖全身系统治疗[29]。在 Yuichi Torisu 等人的研究发现人类 NOTUM 在部分肝癌中高表达,其表达由 TCF/ β -catenin 复合物介导,这表明 NOTUM 是 β -连环蛋白/TCF4 的新靶点,并且在 Wnt/ β -连环蛋白信号通路激活的肝细胞癌中上调,其有望成为肝细胞癌的治疗靶点[30]。YANBING Z 等人在探索和验证肝母细胞瘤中异常甲基化和表达的基因时发现在肝母细胞瘤中,NOTUM 启动子区低甲基化导致其过表达,与肿瘤侵袭性正相关,靶向 NOTUM 枢纽基因可以使 E-cadherin(上皮标志物)表达升高,Vimentin、Snail(间质标志物)表达降低来抑制肝母细胞瘤细胞的迁移和侵袭。因此,NOTUM

的表达升高可能是肝母细胞瘤发生发展的一大关键原因，抑制 NOTUM 的过表达可能成为治疗肝母细胞瘤的潜在治疗方法[13]。

思辨讨论：目前多数研究支持 NOTUM 在肝癌中发挥促癌作用，但也有少数研究发现部分肝癌样本中 NOTUM 呈低表达，存在一定的研究分歧。可能的解释包括。

肝癌分子分型差异：肝癌具有高度异质性，根据分子特征可分为不同亚型。Wnt 通路激活型肝癌中 NOTUM 通常高表达，而在其他亚型(如增殖型、炎症型)中 NOTUM 的表达模式可能不同。

实验模型局限性：多数研究采用肝癌细胞系进行体外实验，而细胞系与临床原代肿瘤细胞的表现遗传背景和基因表达谱存在差异，可能导致实验结果不一致。

肿瘤微环境影响：肝癌微环境中的炎症因子(如 TNF- α 、IL-6)可反向调控 NOTUM 的表达，不同患者的炎症状态不同，导致 NOTUM 表达存在异质性。

5.2.3. 胃癌(GC)

胃癌是全球重要的癌症，常见且致命的恶性肿瘤，全球发病率排名第五，死亡率排名第四，而且男性的发病率是女性的 2 倍，鉴于胃癌的高发病率和死亡率，预防至关重要。目前的研究为预防胃癌提供了方向，如减少幽门螺杆菌感染、改善饮食结构(减少腌制食品、加工肉的摄入，增加水果摄入)、戒烟限酒等，这些措施可能有助于降低胃癌的发病风险[27]。但目前临床上仍需要新的早期预防的新靶点和标志物，在 Yi Liu、Hui Chen 等人研究中，首次证实 NOTUM 通过 PI3K/AKT 通路上调 Sox2 表达，促进胃癌球形成及体内成瘤，且其抑制剂咖啡因可逆转这一表型并且血清 NOTUM 在早期胃癌患者中显著升高，其诊断早期胃癌的能力优于其他肿瘤标志物，联合检测可提高诊断效能，为胃癌早期诊疗提供新靶点和策略[12]。

思辨讨论：现有研究一致认可 NOTUM 在胃癌中发挥促癌作用，且可作为早期诊断标志物，但仍存在一些待厘清的问题：1. 幽门螺杆菌(Hp)感染是胃癌的主要危险因素，但目前尚无直接证据表明 Hp 感染是否通过表观遗传或信号通路调控 NOTUM 的表达。2. 不同分化程度、浸润深度及淋巴结转移状态的胃癌中，NOTUM 的表达差异缺乏大样本临床验证。3. 咖啡因作为 NOTUM 的天然抑制剂，其在胃癌防治中的临床应用价值仍需进一步研究。

5.2.4. 口腔鳞癌(OSCC)

口腔癌虽然未进入全球癌症前十之列，但在某些地区或特定的国家却是主要癌症，如印度、斯里兰卡、巴基斯坦等国极为高发，这和当地嚼槟榔的风气盛行有关，尤其在印度男性的首要癌症死亡原因就是口腔癌[31]。其中口腔鳞癌(OSCC)就是口腔癌中最主要的类型。目前有研究表明 NOTUM 在 OSCC 组织和细胞中高度表达。研究中其功能实验表明，NOTUM 在抑制细胞凋亡的同时促进了 OSCC 细胞的增殖和迁移。信号通路分析显示，NOTUM 通过声刺猬(Shh)和 Wnt/ β -catenin 信号通过糖原合成酶激酶-3 β 磷酸化的串扰导致了潜在的促 OSCC 作用。这表明 NOTUM 在 OSCC 的发展过程中扮演了重要角色，有望成为治疗 OSCC 的靶点。

思辨讨论：NOTUM 介导 Shh 与 Wnt/ β -catenin 通路串扰促进口腔鳞癌进展的结论目前仅局限于细胞及动物模型，缺乏大样本临床组织的验证。此外，关于 NOTUM 是否直接调控 Shh 配体的酰化修饰，现有证据仅为间接通路串扰，缺乏酶学直接作用的证据。可能的原因是，这种通路串扰仅存在于口腔黏膜上皮癌变的特定微环境中，在其他肿瘤类型中并不普遍。

5.3. NOTUM 与骨骼相关疾病

骨质疏松症是最常见的骨骼疾病，其特征是骨量减少和结构退化，导致骨骼脆性增加和骨折风险升

高[32]。在全球范围内,估计有2亿60岁以上的人受到影响,这对他们的生活质量和预期寿命有着重大影响。从性别来看,男性骨质疏松症的患病率(23.1%)高于女性(11.7%) [33]。而人体骨骼中约80%由皮质骨构成,皮质骨的质量和数量对整体骨骼强度至关重要。大多数骨质疏松性骨折发生在非椎骨部位,这主要与皮质骨有关[20]。有研究者发现在构建了条件性 NOTUM 失活小鼠模型中,小鼠的皮质骨中 NOTUM mRNA 显著减少,这表明皮质骨中的 NOTUM 主要来源于骨细胞/晚期成骨细胞。相反,在肝脏中未观察到 NOTUM mRNA 水平的差异,这证实了在条件性 NOTUM 失活小鼠模型中 NOTUM 失活的特异性。即骨细胞和晚期成骨细胞是皮质骨中 NOTUM 的主要功能来源,其分泌的 NOTUM 通过抑制 WNT 信号(可能为 β -连环蛋白依赖通路)减少皮质骨量。这项研究为开发“特异性增加皮质骨量、降低非椎体骨折风险”的骨质疏松新药提供靶点依据[20]。随后在 Shakir Ahamad 等人的研究中介绍了多种 NOTUM 抑制剂在骨质疏松症中的应用如 LP-922056 ($IC_{50} = 1 \text{ nM}$), 沙棘(SBT)提取物等,其中 SBT 通过抑制 CKIP-1 和 NOTUM 的表达,提高雌激素水平,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,改善 PMOP 大鼠骨形态测量性能。此外有研究表明 SBT 可以增强 QGY (强骨饮)的治疗效果[14]。此外,牙周炎作为一种局部、继发性骨病,有研究证明 NOTUM 可能通过下游信号通路的 Wnt/Beta-catenin 抑制体外人牙周膜干细胞(hPDLSCs0)的成骨分化,这提示 NOTUM 也可以作为治疗牙周炎的治疗提供新的治疗方案[34]。

思辨讨论:多数研究证实骨细胞/晚期成骨细胞来源的 NOTUM 抑制成骨、减少皮质骨量,但少数研究发现 NOTUM 对松质骨的调控作用不显著,存在明显的组织部位差异。可能的原因包括:骨组织细胞亚型特异性、骨质疏松类型差异以及实验模型差异等等。

5.4. NOTUM 与神经性疾病

在发育中的神经系统中, Wnt 信号配体作为神经元连接成熟、稳定和突触形成多个阶段的强力调节者,在塑造结构结构和确定神经传递强度等功能维持中起关键作用[15]。在一些神经退行性疾病中,突触的丢失和功能障碍解释了患者身上观察到的早期认知缺陷。有研究表明 Wnt 信号在衰老脑与阿尔茨海默病(AD)脑均显著失调,是突触衰退、认知下降的关键诱因[21]。更有研究实验证明 Wnt 信号的激活可挽救 AD 动物模型中观察到的神经退行性变[35]。在 Zhao Yuguang、Ren Jingshan 等人的研究进一步从结构上证实褪黑素通过抑制 NOTUM 激活 Wnt 信号,解释其神经保护的分子基础。这提示我们可以通过开发褪黑素与 NOTUM 的复合物结构,设计出高活性、可穿透血脑屏障的 NOTUM 抑制剂从而用于 AD、骨质疏松的临床治疗[36]。

思辨讨论:现有研究多集中于 NOTUM 在阿尔茨海默病中的作用,且主要基于动物模型,临床转化仍面临诸多挑战:如血脑屏障穿透性问题、实验模型局限性、功能特异性问题等等。可穿透血脑屏障的高选择性 NOTUM 抑制剂的研发仍是当前的核心挑战。

6. NOTUM 调控多种信号通路的分子机制

6.1. NOTUM 与经典 WNT/ β -Catenin 通路

NOTUM 参与最明确、证据最充分的通路是经典 WNT/ β -catenin 通路[2] [37]。NOTUM 可直接去除 WNT 蛋白上的必需棕榈油酸修饰,从而削弱 WNT 与 Frizzled 受体的结合能力,并抑制后续信号转导。这一发现将 NOTUM 明确界定为首个已知的细胞外蛋白去酰化酶之一,同时也解释了它为何能在胞外层面精确关闭 WNT 通路。因此,NOTUM 在经典 WNT 通路中的作用位点位于配体层面,其核心不是干预 β -catenin 降解复合体,而是直接让上游 WNT 配体失活[2]。

从通路逻辑上看,NOTUM 形成了一种典型的 WNT 负反馈环路。一方面,WNT 活化可诱导 NOTUM 表达;另一方面,分泌到胞外的 NOTUM 又去酰化 WNT,降低其扩散和受体结合能力,从而限制通路过

强激活。这使得 NOTUM 在 WNT 通路中兼具“信号终止器”和“梯度整形器”双重角色[1]。

6.2. NOTUM 与 TGF- β /SMAD-NOTUM 轴

TGF- β /SMAD 通路是目前与 NOTUM 联系最明确的一个非 WNT 上游调控轴。在近年来的结直肠癌类器官模型中, Wnt5a 激活 TGF- β /Smad2 信号后可诱导 NOTUM 表达增加, 继而下调干性标志物 OLFM4 (Olfactomedin 4): 它是肠道干细胞(ISC)的经典干性标志物, 也是胃肠肿瘤的重要诊断/预后分子。从而进一步抑制肿瘤生长。这一结果说明, 在该模型中 NOTUM 不是 TGF- β 通路的上游, 而是 TGF- β /Smad2 的下游效应分子, 负责把微环境输入转化为 WNT 抑制性输出。因此, 这一轴可以概括为: Wnt5a \rightarrow TGF- β /Smad2 \rightarrow NOTUM \uparrow \rightarrow WNT 干性程序下降/OLFM4 下降[11]。这一研究还提示, NOTUM 在某些肿瘤场景中的功能并不局限于“直接调节配体”, 而是参与了肿瘤微环境到肿瘤细胞内干性表型之间的信号转译。这使 NOTUM 成为连接基质信号、TGF- β 通路和 WNT 干细胞程序的重要桥梁。

6.3. NOTUM 与 Hedgehog/SHH 通路的关系

相较于 WNT 通路, NOTUM 与 Hedgehog/SHH 通路的关系证据较少, 而且总体上更偏向间接调节或通路串扰。Choi 等在骨组织研究中发现, NOTUM 不仅抑制 Wnt 报告基因活性, 还会增强 Sonic hedgehog 刺激下的信号输出, 并认为这一效应独立于其对 Wnt 的抑制作用[38]。这提示 NOTUM 可能在特定组织背景下同时影响 WNT 与 Hedgehog/Gli 两条骨相关信号轴。不过, 该研究并未证明 NOTUM 直接对 SHH 配体做出类似“去酰化 WNT”那样的明确酶学修饰。在口腔鳞癌研究中, 也有报道提出 NOTUM 可能通过 p-GSK3 β 介导 Shh 与 Wnt/ β -catenin 的串扰, 从而促进细胞存活、增殖和迁移[39]。但这一方向目前证据层级仍低于 WNT 去酰化机制, 且不同模型间的可重复性和普适性还有待进一步验证。

7. NOTUM 靶向治疗的目前进展与挑战

NOTUM 靶向抑制经典 Wnt 通路具抗肿瘤潜力, 虽现有研究为 NOTUM 抑制剂设计及联合治疗提供依据, 但目前仍面临抑制剂靶向性不足、肿瘤微环境影响药物递送等挑战。

7.1. 目前药物研究进展

2016 年在 Madan Babita 等人的研究中发现 NOTUM 表达与 PORCN (Porcupine O-酰基转移酶抑制剂) 敏感性相关, PORCN 负责给所有 Wnt 蛋白加上必需的脂质修饰, 没有它 Wnt 就无法分泌和激活信号, 该研究首次明确 NOTUM 作为 Wnt 通路抑制剂的潜在药效学生物标志物, 解决了 Wnt 靶向治疗中缺乏有效监测和预测标志物的临床痛点[22]。截至目前为止的研究中已经有多款小 NOTUM 小分子抑制剂被研发出来。其中三大核心 NOTUM 化学工具分子, 分别适配外周骨、肠道/神经、中枢神经。首先是 LP-922056, 它是外周骨疾病专用, 可提升皮质骨厚度与强度, 用于骨质疏松、非椎体骨折防治, 其特点是外周靶向性强, 无中枢作用, 适合骨代谢研究。然后是 ABC99, 它对 64 种丝氨酸水解酶仅特异性靶向 NOTUM, 可穿透血脑屏障, 可用于肠道再生 + 神经干细胞调控, 逆转衰老肠道 Paneth 细胞高 NOTUM 导致的上皮再生下降。最后是 ARUK3001185, 它具有优秀脑穿透能力(脑/血浆 = 1.08), 血浆游离药物比例高等优点, 主要用于中枢神经系统(CNS)疾病, 适配神经退行性疾病、神经再生研究, 是中枢 Wnt 信号调控的首选工具[40]。并且 Zhao, Y., Svensson, F.等人发现了一类新型 NOTUM 共价抑制剂 4-(吡啶啉-1-基)-4-氧代丁酸酯, 其能与酶亲核残基成键, 在药物研发中可提高选择性和效力, 减少脱靶效应[41]。同时 Steadman, D., Atkinson, B. N.等人的研究团队根据 NOTUM 具有的明确的疏水活性位点口袋, 结合丰富的结构信息, 使其成为基于对接的虚拟筛选(VS)的理想靶点, 随后运用 VS 技术, 从大型商业库中筛选 NOTUM 抑制剂。研究证实了基于 X 射线结构的虚拟筛选结合合理设计的对接模型在发现新型抑制剂方

面的重要价值, 为开发更多高选择性 NOTUM 共价抑制剂提供依据[42]。

7.2. 抑制剂靶向性与药效限制

NOTUM 应用于疾病靶向治疗也有着诸多挑战, 如现有研发 NOTUM 抑制剂(如 LP-914822/ABC99/ARUK3001185)多基于动物模型开发, 未开展人体临床试验, 且有关长期应用的安全性数据有限。并且非常值得注意的是, Wnt 信号在正常组织稳态中亦有重要作用, 需关注 NOTUM 干预可能引发的脱靶效应, 如对肠道干细胞或正常骨代谢的影响[23]。现有 NOTUM 抑制剂的研发主要针对其催化活性位点, 但 NOTUM 可能还存在非酶学功能, 单纯抑制其酶活性可能无法完全阻断其生物学作用。此外, NOTUM 在不同组织中的表达和功能存在差异, 如何实现组织特异性靶向给药, 减少对正常组织的影响, 是未来药物研发的重要方向。同时, NOTUM 抑制剂与其他治疗手段(如化疗、免疫治疗、靶向治疗)的联合应用, 可能会提高治疗疗效, 减少不良反应, 但相关机制仍需深入研究。

8. 结论与展望

NOTUM 是 Wnt 信号通路的关键负调控因子。随着研究不断深入, 其蛋白结构与生物学功能已逐步明晰, 并且其在多种疾病进程中的重要作用被持续揭示, 涵盖骨代谢异常、恶性肿瘤、神经系统病变及肝脏疾病等领域。近年来, NOTUM 表达的上游调控网络、与肿瘤微环境及免疫微环境的相互作用, 以及作为疾病生物标志物的潜力, 成为该领域的研究热点, 为 NOTUM 靶向治疗的临床转化提供了新的思路 and 方向。尤其在多种恶性肿瘤中, NOTUM 展现出多维度的干预潜力, 为晚期癌症的治疗突破与患者生存获益提供了全新研究方向。然而, NOTUM 研究仍存在诸多亟待解决的问题: NOTUM 在不同疾病中的双重作用机制尚未完全阐明; NOTUM 从抑癌向促癌转换的分子开关仍不明确; NOTUM 与肿瘤免疫微环境的相互作用机制仍需深入研究; 现有 NOTUM 抑制剂的临床转化仍面临血脑屏障穿透性、组织特异性及安全性等诸多挑战。

综上, 通过靶向 NOTUM 进而调控 Wnt/ β -catenin 信号通路, 已成为治疗 NOTUM 相关疾病极具前景的探索策略。未来研究应聚焦于 NOTUM 功能转换的分子机制、组织特异性调控网络及高选择性靶向药物的研发, 同时加强 NOTUM 作为生物标志物的临床验证, 推动 NOTUM 靶向治疗早日应用于临床, 为相关疾病患者带来新的治疗希望。

参考文献

- [1] Giráldez, A.J., Copley, R.R. and Cohen, S.M. (2002) HSPG Modification by the Secreted Enzyme Notum Shapes the Wingless Morphogen Gradient. *Developmental Cell*, **2**, 667-676. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(02\)00180-6](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(02)00180-6)
- [2] Kakugawa, S., Langton, P.F., Zebisch, M., Howell, S.A., Chang, T., Liu, Y., *et al.* (2015) Notum Deacylates Wnt Proteins to Suppress Signalling Activity. *Nature*, **519**, 187-192. <https://doi.org/10.1038/nature14259>
- [3] Canal, F., Charawi, S., Grimber, G., Houbron, C., Drouet, V., Colnot, S., *et al.* (2017) Generation of Mice with Hepatocyte-Specific Conditional Deletion of Notum. *PLOS ONE*, **11**, e0150997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150997>
- [4] Li, C., Yang, P., Liu, B., Bu, J., Liu, H., Guo, J., *et al.* (2021) Prednisolone Induces Osteocytes Apoptosis by Promoting Notum Expression and Inhibiting PI3K/Akt/GSK3 β / β -Catenin Pathway. *Journal of Molecular Histology*, **52**, 1081-1095. <https://doi.org/10.1007/s10735-021-10006-0>
- [5] Pentimikko, N., Iqbal, S., Mana, M., Andersson, S., Cognetta, A.B., Suci, R.M., *et al.* (2019) Notum Produced by Paneth Cells Attenuates Regeneration of Aged Intestinal Epithelium. *Nature*, **571**, 398-402. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1383-0>
- [6] Zhao, X., Ma, Y., Luo, J., Xu, K., Tian, P., Lu, C., *et al.* (2024) Blocking the Wnt/ β -Catenin Pathway in Cancer Treatment: Pharmacological Targets and Drug Therapeutic Potential. *Heliyon*, **10**, e35989. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35989>
- [7] Zhao, Y., Jolly, S., Benvegnu, S., Jones, E.Y. and Fish, P.V. (2021) Small-Molecule Inhibitors of Carboxylesterase

- Notum. *Future Medicinal Chemistry*, **13**, 1001-1015. <https://doi.org/10.4155/fmc-2021-0036>
- [8] Nusse, R. (2015) Disarming Wnt. *Nature*, **519**, 163-164. <https://doi.org/10.1038/nature14208>
- [9] Flowers, G.P., Topczewska, J.M. and Topczewski, J. (2012) A Zebrafish Notum Homolog Specifically Blocks the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Development*, **139**, 2416-2425. <https://doi.org/10.1242/dev.063206>
- [10] Cantu, J.A., Flowers, G.P. and Topczewski, J. (2013) Notum Homolog Plays a Novel Role in Primary Motor Innervation. *The Journal of Neuroscience*, **33**, 2177-2187. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3694-12.2013>
- [11] Huang, Y., Huang, J., Yu, J., Zhuang, S. and Liu, M. (2025) Wnt5a Suppresses Colorectal Cancer Progression via TGF- β /NOTUM/OLFM4 Axis in Patient-Derived Organoids. *Cell Communication and Signaling*, **23**, Article No. 365. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02364-z>
- [12] Liu, Y., Chen, H., Xiao, L., Dong, P., Ma, Y., Zhou, Y., *et al.* (2023) Notum Enhances Gastric Cancer Stem-Like Cell Properties through Upregulation of Sox2 by PI3K/AKT Signaling Pathway. *Cellular Oncology*, **47**, 463-480. <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00875-w>
- [13] Zhang, Y., Zhang, T., Yin, Q. and Luo, H. (2021) Development and Validation of Genomic and Epigenomic Signatures Associated with Tumor Immune Microenvironment in Hepatoblastoma. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 1156. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08893-z>
- [14] Yuan, Y., Wang, S., Zhou, H., Tang, B., Liu, Y., Huang, H., *et al.* (2022) Exploratory Study of Sea Buckthorn Enhancing Qiangguayin Efficacy by Inhibiting CKIP-1 and Notum Activating the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway and Analysis of Active Ingredients by Molecular Docking. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 994995. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.994995>
- [15] Kopke, D.L., Lima, S.C., Alexandre, C. and Broadie, K. (2017) Notum Coordinates Synapse Development via Extracellular Regulation of Wntless Trans-Synaptic Signaling. *Development*, **144**, 3499-510.
- [16] Fang, Y. and Que, J. (2018) Notum Balances Wnt Signaling during Tracheal Cartilage Development. *Developmental Biology*, **437**, 61-62. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.02.010>
- [17] Shukla, V., Moreno-Irusta, A., Varberg, K.M., Kuna, M., Iqbal, K., Galligos, A.M., *et al.* (2024) Notum-Mediated WNT Silencing Drives Extravillous Trophoblast Cell Lineage Development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2403003121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2403003121>
- [18] Flanagan, D.J., Pentimikko, N., Luopajarvi, K., Willis, N.J., Gilroy, K., Raven, A.P., *et al.* (2021) NOTUM from Apc-Mutant Cells Biases Clonal Competition to Initiate Cancer. *Nature*, **594**, 430-435. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03525-z>
- [19] Tian, Y., Wang, X., Cramer, Z., Rhoades, J., Estep, K.N., Ma, X., *et al.* (2023) APC and P53 Mutations Synergise to Create a Therapeutic Vulnerability to NOTUM Inhibition in Advanced Colorectal Cancer. *Gut*, **72**, 2294-2306.
- [20] Nilsson, K.H., Henning, P., El Shahawy, M., Wu, J., Koskela, A., Tuukkanen, J., *et al.* (2021) Osteocyte- and Late Osteoblast-Derived NOTUM Reduces Cortical Bone Mass in Mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **320**, E967-E975. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00565.2020>
- [21] Magdesian, M.H., Carvalho, M.M.V.F., Mendes, F.A., Saraiva, L.M., Juliano, M.A., Juliano, L., *et al.* (2008) Amyloid- β Binds to the Extracellular Cysteine-Rich Domain of Frizzled and Inhibits Wnt/ β -Catenin Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 9359-9368. <https://doi.org/10.1074/jbc.m707108200>
- [22] Madan, B., Ke, Z., Lei, Z.D., Oliver, F.A., Oshima, M., Lee, M.A., *et al.* (2016) NOTUM Is a Potential Pharmacodynamic Biomarker of Wnt Pathway Inhibition. *Oncotarget*, **7**, 12386-12392. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7157>
- [23] Nusse, R. and Clevers, H. (2017) Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*, **169**, 985-999. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>
- [24] Li, W., Yu, X., Zhu, C., Wang, Z., Zhao, Z., Li, Y., *et al.* (2019) Notum Attenuates HBV-Related Liver Fibrosis through Inhibiting Wnt 5a Mediated Non-Canonical Pathways. *Biological Research*, **52**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0217-8>
- [25] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, P.M. and Wallace, M.B. (2019) Colorectal Cancer. *The Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32319-0)
- [26] Gong, H., Niu, Q., Zhou, Y., Wang, Y., Xu, X. and Hou, K. (2021) Notum Palmitoleoyl-Protein Carboxylesterase Regulates Fas Cell Surface Death Receptor-Mediated Apoptosis via the Wnt Signaling Pathway in Colon Adenocarcinoma. *Bioengineered*, **12**, 5241-5252. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1961657>
- [27] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [28] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>

- [29] Huang, A., Yang, X., Chung, W., Dennison, A.R. and Zhou, J. (2020) Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00264-x>
- [30] Torisu, Y., Watanabe, A., Nonaka, A., Midorikawa, Y., Makuuchi, M., Shimamura, T., *et al.* (2008) Human Homolog of NOTUM, Overexpressed in Hepatocellular Carcinoma, Is Regulated Transcriptionally by β -Catenin/TCF. *Cancer Science*, **99**, 1139-1146. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00814.x>
- [31] Elizabeth, C.S., Jesper, L., Rebecca, C.F., *et al.* (2017) Oesophageal Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article ID: 17048. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.48>
- [32] Morin, S.N., Leslie, W.D. and Schousboe, J.T. (2025) Osteoporosis. *JAMA*, **334**, Article 894. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.6003>
- [33] Salari, N., Ghasemi, H., Mohammadi, L., Behzadi, M.h., Rabieenia, E., Shohaimi, S., *et al.* (2021) The Global Prevalence of Osteoporosis in the World: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **16**, Article No. 609. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>
- [34] Vogel, P., Read, R.W., Hansen, G.M., Powell, D.R., Kantaputra, P.N., Zambrowicz, B., *et al.* (2016) Dentin Dysplasia in *Notum* Knockout Mice. *Veterinary Pathology*, **53**, 853-862. <https://doi.org/10.1177/0300985815626778>
- [35] Palomer, E., Buechler, J. and Salinas, P.C. (2019) Wnt Signaling Deregulation in the Aging and Alzheimer's Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **13**, Article ID: 227. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00227>
- [36] Zhao, Y., Ren, J., Hillier, J., Jones, M., Lu, W. and Jones, E.Y. (2020) Structural Characterization of Melatonin as an Inhibitor of the Wnt Deacylase Notum. *Journal of Pineal Research*, **68**, e12630. <https://doi.org/10.1111/jpi.12630>
- [37] Zhang, X., Cheong, S., Amado, N.G., Reis, A.H., MacDonald, B.T., Zebisch, M., *et al.* (2015) Notum Is Required for Neural and Head Induction via Wnt Deacylation, Oxidation, and Inactivation. *Developmental Cell*, **32**, 719-730. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.02.014>
- [38] Choi, R.B., Bullock, W.A., Hoggatt, A.M., Horan, D.J., Pemberton, E.Z., Hong, J.M., *et al.* (2020) Notum Deletion from Late-Stage Skeletal Cells Increases Cortical Bone Formation and Potentiates Skeletal Effects of Sclerostin Inhibition. *Journal of Bone and Mineral Research*, **36**, 2413-2425. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4411>
- [39] Yang, P., Li, C., Zhou, Q., Zhang, X., Kou, Y., Feng, Q., *et al.* (2022) Notum Leads to Potential Pro-Survival of OSCC through Crosstalk between Shh and Wnt/ β -Catenin Signaling via P-Gsk3 β . *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **153**, Article 106316. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106316>
- [40] Bayle, E.D., Svensson, F., Atkinson, B.N., Steadman, D., Willis, N.J., Woodward, H.L., *et al.* (2021) Carboxylesterase Notum Is a Druggable Target to Modulate Wnt Signaling. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 4289-4311. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01974>
- [41] Zhao, Y., Svensson, F., Steadman, D., Frew, S., Monaghan, A., Bictash, M., *et al.* (2021) Structural Insights into Notum Covalent Inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 11354-11363. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00701>
- [42] Steadman, D., Atkinson, B.N., Zhao, Y., Willis, N.J., Frew, S., Monaghan, A., *et al.* (2022) Virtual Screening Directly Identifies New Fragment-Sized Inhibitors of Carboxylesterase Notum with Nanomolar Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 562-578. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01735>