

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00553

• 综述 •

## Shh 信号通路在神经胶质瘤发生发展中的作用

景芳邈<sup>1</sup>, 滕菲菲<sup>1</sup>, 张孟业<sup>2\*</sup>

1. 山东大学医学院, 济南 250012

2. 山东大学医学院生物化学与分子生物学研究所, 济南 250012

**[摘要]** Sonic hedgehog(Shh)信号转导通路是脊椎动物 hedgehog 信号通路家族成员之一,主要由分泌型糖蛋白 Shh 配体、跨膜蛋白受体 Ptch 和 Smo 以及下游转录因子 Gli 蛋白组成,在胚胎发育尤其是神经系统发育中起着重要的作用。近年研究发现 Shh 信号通路与多种肿瘤的形成有着密切的关系。神经胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤,生长迅速且多呈浸润性,易复发,是脑肿瘤中治疗效果最差的肿瘤之一,主要原因是多种信号通路的异常激活增强了胶质瘤细胞的增殖能力。此外,神经胶质瘤是由不同属性的肿瘤细胞混合构成,胶质瘤中的肿瘤干细胞具有无限增殖能力,这一特性也对胶质瘤的发生、发展和复发起着重要作用。有研究发现 Shh 信号通路与神经胶质瘤的发生、增殖及胶质瘤干细胞有密切关系。本文主要就 Shh 信号通路的组成和其在神经胶质瘤发生及胶质瘤干细胞中的相关作用作一综述。

**[关键词]** Sonic hedgehog 信号通路; 神经胶质瘤; 肿瘤干细胞

**[中图分类号]** R 739.41

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2012)05-0553-05

### Sonic hedgehog signaling pathway in tumorigenesis of glioma

JING Fang-miao<sup>1</sup>, TENG Fei-fei<sup>1</sup>, ZHANG Meng-ye<sup>2\*</sup>

1. Shandong University School of Medicine, Jinan 250012, Shandong, China

2. Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Shandong University School of Medicine, Jinan 250012, Shandong, China

**[Abstract]** Sonic hedgehog(Shh) is a member of the hedgehog family in vertebrate. The Shh signaling pathway is mainly composed of a secreted glycoprotein, named Shh, two transmembrane proteins (Ptch and Smo) and the downstream transcription factor family Glis. It plays a vital role in the embryo development, especially in the neuronal system. Recent study have demonstrated that the Shh pathway is closely associated with the tumorigenesis of various tumors. Glioma, the most common malignant brain tumor of humans, is characterized by the rapid proliferation, infiltrative growth and high rate of relapse, and it is one of the brain tumors with poorest prognosis. Abnormal activation of multiple signaling pathways has been known to enhance the proliferation ability of glioma cells. Moreover, glioma is composed of various tumor cells and the glioma stem cells were endowed with the ability of self-renewal and unlimited proliferation, which plays a key role in the tumorigenesis, progress and relapse. Evidence has been found that Shh signaling pathway is closely associated with tumorigenesis of glioma. Herein we review the current knowledge on the components of Shh signaling pathway and its role in the tumorigenesis of glioma and glioma stem cells.

**[Key words]** Sonic hedgehog signaling pathway; glioma; neoplastic stem cells

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(5): 553-557]

1980年, Nüsslein-Volhard 和 Wieschaus 在研究果蝇的基因突变时发现了 hedgehog(Hh)基因和 patched 1(Ptch1)基因。脊椎动物的 Hh 基因有 3 种, 分别命名为: desert hedgehog (Dhh)、indian hedgehog (Ihh)、sonic hedgehog (Shh)。Shh 信号通路在胚胎发育尤其是神经系统发育中发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。近年来研究发现该通路的异常激活在脑肿瘤特别是神经胶质瘤(glioma)的发生中也起着重要作用, 本文主要就 Shh 信号通路的组成和其在神经胶质瘤发生及胶质瘤干细胞中的相关作用作一综述。

### 1 Shh 信号通路的组成、调节及其在神经系统发育中的作用

Shh 信号通路主要由分泌型糖蛋白 Shh 配体、跨膜蛋白受体 Patched(Ptch)和 Smoothened(Smo), 以及下游转录因子 Gli 蛋白组成。

Shh 是一种分泌蛋白, 通过膜转运体蛋白运输到细胞外, 其浓度受某些细胞外蛋白(如斑马鱼中的 You/Scube2)和分泌细胞与靶细胞之间的某些细胞的表面蛋白(如 Ptch1、HIP 等)的共同调控<sup>[2]</sup>。Ptch 蛋白是细胞表面接受 Hh 信号蛋白

**[收稿日期]** 2011-10-25

**[接受日期]** 2012-03-06

**[作者简介]** 景芳邈, 山东大学医学院临床医学专业五年制本科生. E-mail: amber\_jfm@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0531-88382092, E-mail: zhangmengye@sdu.edu.cn

的跨膜受体,具有两种功能,一是与 Hh 结合,二是抑制 Smo。Smo 是一个由 1 024 个氨基酸组成的跨膜 G 蛋白偶联受体,它是 Hh 信号的转换器,可以通过下游多种信号分子传递 Shh 信号修饰下游转录因子。Gli 蛋白最初是在研究神经胶质瘤时发现并命名的一个基因,其表达产物是一种锌指转录因子(zinc fingers transcript factor),称为 Gli 家族,共有 3 个成员:Gli1、Gli2、Gli3。Shh 信号途径以不同的方式调节这 3 种 Gli 蛋白。其中,Gli1 蛋白作为 Shh 通路末端的转录激活因子,在 Hh 相关性肿瘤的发生、发展中起着必不可少的作用,也是 Shh 信号的最终响应者和功能执行者<sup>[3]</sup>。这 3 种转录因子通过对下游靶基因的激活或者抑制决定着细胞的命运并且调控其生长。

一般认为在没有 Shh 配体信号的刺激下 Ptc1 与 Smo 结合在一起,Ptc1 抑制 Smo 的活性,此时该信号通路处于失活状态。当细胞间质中存在 Shh 配体,Shh 配体与 Ptc1 结合后,解除了 Ptc1 对 Smo 的抑制,从而 Smo 进入胞浆中,引发细胞内信号下传,使下游转录因子 Gli 激活,启动多种靶基因的转录<sup>[4]</sup>。在 Shh/Gli 信号通路中,Shh 与 Smo 作为激动因子,Ptc1 作为抑制因子,而 Gli 则是转录作用因子。目前的研究结果表明,Shh 通路的激活主要有 3 种途径:(1)通过表达 Shh 配体和受体 Ptc1 结合,从而解除后者对下游 Smo 的抑制作用,使 Smo 活化;(2)Ptc1 发生突变,使下游调节失控,靶基因不断激活;(3)Smo 发生突变,导致下游调节失控,靶基因持续激活<sup>[4]</sup>。

在神经系统发育过程中,Shh 主要参与调节神经管腹侧细胞的分化方向和空间分布。在胚胎早期神经管形成时期,Shh 作为一种促细胞有丝分裂的信号,诱导各种类型细胞的分化。在胚胎后期和出生后,Shh 主要调节神经前体细胞增殖和细胞数量,同时通过反馈调节机制来控制发育中脑组织的大小和形状<sup>[5]</sup>。研究显示,活化的 Shh 信号通路能够调节神经干细胞(neural stem cells,NSCs)的生物学行为,增强其自我更新的能力,维持正常 NSCs 生存<sup>[6-7]</sup>。

## 2 神经胶质瘤

2.1 神经胶质瘤生物学特性及分类 神经胶质瘤起源于神经外胚叶组织,是最常见的原发性脑肿瘤,占全部颅内肿瘤的 40%~50%,具有生长迅速且多呈浸润性、手术不易完全切除、对放疗不敏感、易复发等特点<sup>[8]</sup>。根据 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准,神经胶质瘤分为星形细胞肿瘤、少突胶质细胞肿瘤、少突星形细胞肿瘤、室管膜肿瘤、脉络丛肿瘤、其他神经上皮肿瘤、神经元及混合性神经胶质瘤、松果体区肿瘤、胚胎性肿瘤。

2.2 神经胶质瘤发病机制及神经胶质瘤干细胞(glioma stem cells,GSCs) 胶质瘤的发病主要与下述因素有关:(1)遗传因素和颅内残留的胚胎原始细胞及其异位生长可能是脑胶质瘤形成的重要原因;(2)电离辐射、多环烃类化合物和亚硝胺类化合物均可诱发脑胶质瘤的生长;(3)在动物实验中发现,多种 DNA 或 I A 病毒均可致神经系统恶性肿瘤尤其是胶质瘤的发生和发展<sup>[9]</sup>。

胶质瘤细胞的增殖涉及多种原癌基因和抑癌基因的结

构与功能异常,原癌基因的异常激活和过度表达或某些抑癌基因的缺失或突变引起相应细胞信号转导通路的调控紊乱,从而使细胞失去正常生长的调控或凋亡抑制。与胶质瘤增殖有关的信号通路有:酪氨酸激酶受体家族信号转导通路,主要包括表皮生长因子(EGF)受体、血小板源性生长因子(PDGF)受体、内皮细胞生长因子(VEGF)受体、成纤维细胞生长因子(FGF)受体及胰岛素样生长因子(IGF)受体-1;丝氨酸/苏氨酸激酶受体信号转导通路、Notch 信号通路、细胞内 Ras/Raf/MEK/MAPK 信号转导通路、PI3K/PIP3/Akt 信号转导通路及最近备受关注的 Shh 通路等。胶质瘤之所以出现很强的增殖能力可能是多种信号通路异常的结果,由于胶质瘤的高度异质性,目前很难确定哪条信号通路更为重要。

恶性胶质瘤具有较强的异质性,其中部分细胞具有自我更新及增殖能力,这一小部分肿瘤细胞即是 GSCs。在体外,这些细胞通过不断更新和增殖形成具有更强再生能力 GSCs;作为一种多能干细胞,它可以分化成表达神经细胞或胶质细胞标志的多种细胞<sup>[10-12]</sup>。在体内,利用表面标志 CD133<sup>+</sup> GSCs 能够使异种肿瘤成功移植入联合免疫缺陷鼠(severe combined immunodeficiency mice,SCID)的脑内,同时获得原始细胞形态以及相同标志物的表达<sup>[12]</sup>。此外,在正常 NSCs 上同样发现有 GSCs 表达的部分标志物,如 Sox-2、mu-sashi 巢蛋白<sup>[13]</sup>。

GSCs 激活了 DNA 修复通路,增强了放疗抵抗性,同时也促进了新生血管生成,在肿瘤生长中起重要作用。与 CD133<sup>-</sup> GSCs 相比,CD133<sup>+</sup> GSCs 能够在辐射下激活 DNA 损伤检测位点,而且 CD133 在缺氧条件下表达升高 1.6 倍,可见,CD133<sup>+</sup> GSCs 具有更强的化疗药物抵抗性<sup>[14]</sup>。

肿瘤干细胞增殖需要细胞内外的各种信号动态的相互作用,细胞外信号主要包括一些有丝分裂原、生长因子以及一些影响正常干细胞和肿瘤干细胞生理生化的信号分子,如 EGF、PDGF、Notch、Wnt/ $\beta$ -catenin、Shh;细胞内信号则主要由各种转录因子、核受体调节<sup>[15]</sup>。在肿瘤发生过程中可以通过干细胞生长环境及早期信号通路两方面影响肿瘤发育。研究显示肿瘤干细胞生长于血管周围,因此肿瘤相关血管靶向药物如贝伐单抗(一种直接作用于 VEGF 的单克隆抗体)可以间接抑制 GSCs 的生长<sup>[8]</sup>。信号级联反应在正常干细胞中被增强,如 Notch、Hh、Wnt 以及 PI3K-Akt 能够抑制 GSCs 的活性<sup>[8]</sup>。近期的研究表明,Notch、Hh 和骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein,BMP)途径参与了对胶质瘤中 CD133<sup>+</sup> GSCs 的调控。其中,Shh 途径抑制剂能够抑制成神经管细胞瘤的生长,减少恶性胶质瘤中的干细胞样肿瘤细胞,增加肿瘤对放射的敏感性<sup>[16]</sup>。因此,结合特定的细胞表面标志物,能够更高效地识别相关活化的信号转导途径,从而取得更好的疗效。

## 3 Shh 信号通路与神经胶质瘤

Shh 通路与肿瘤的发生有关的证据最初是在患有 Gorlin 综合征的患者中获得的。Gorlin 综合征是一种家族性疾病,这种疾病的患者携带一个 Ptc1 的突变基因,基因型为 Ptc1<sup>+/-</sup>,髓母细胞瘤、基底细胞癌和横纹肌肉瘤在 Gorlin

综合征的患者具有较高的发病率<sup>[17]</sup>。近年来随着对 Shh 信号转导通路的深入研究,发现该通路除与基底细胞癌、肺癌、前列腺癌和多种消化道肿瘤等有密切关系外,在神经胶质瘤发生过程中也起着重要作用<sup>[18-23]</sup>。

3.1 Shh 信号通路胶质瘤的发生发展及预后 Shh 信号通路参与一些胶质瘤和髓母细胞瘤以及相应的模型系统的存活和维持。Rao 等<sup>[24]</sup>在小鼠小脑内注射带有 Shh 和 c-myc 的反转录病毒诱发髓母细胞瘤(这些小鼠的转基因表达局限于 NSCs 中)。有研究通过阻断人胶质瘤细胞系 Shh/Gli1 通路限制了胶质瘤细胞的迁移和扩散<sup>[25]</sup>,说明 Shh 通路在胶质瘤的发展和复发中起了重要作用。

Ptch 基因及其等位基因作为一种肿瘤抑制基因,其突变是髓母细胞瘤发生的关键。Goodrich 等<sup>[26]</sup>发现 Ptch1 半合性缺失的小鼠在出生后 25 周大约有 19% 发展成小脑髓母细胞瘤样肿瘤。Ptch1 的杂合性缺失及突变和人髓母细胞瘤的关系也被广泛证实,Zurawel 等<sup>[27]</sup>在 37 例髓母细胞瘤中发现有 3 例 Ptch1 突变。他们用半定量 RT-PCR 和原位杂交技术证实 Ptch1、Smo、Gli 在髓母细胞瘤中均有表达,而在周围正常组织并不表达。

Gli 蛋白在神经胶质瘤的发生发展中起重要作用。有研究证明,Gli 蛋白在人胶质瘤细胞系中的表达水平高出正常对照 50 倍左右<sup>[28]</sup>,Gli1 的升高水平与肿瘤的分级有关<sup>[29]</sup>。研究发现部分髓母细胞瘤的患儿带有 Sufu (suppressor of fused) 基因的突变<sup>[26]</sup>。Sufu 是 Hh 通路重要的胞质内抑制因子,它的主要功能是将 Gli 转运出细胞核,阻断 Gli 作为转录因子的作用,突变后的 Sufu 基因则丧失了这一功能,进而导致 Gli 滞留在细胞核内持续作用,Shh 通路处于持续激活状态,从而导致髓母细胞瘤的发生<sup>[30]</sup>。相关研究报道了胶质瘤患者 Hh/Gli1 通路的持续活化<sup>[31-33]</sup>,提示该通路调控肿瘤干细胞的自我更新,对胶质瘤的持续生存和生长必不可少,该通路的抑制则可以导致体内外肿瘤生长的停滞,因此,Hh/Gli1 通路可作为一种对胶质瘤治疗目标和预后的判断。

何青兰等<sup>[34]</sup>用 RT-PCR 检测体外培养的 U251 恶性胶质瘤细胞系中 Shh、Ptch、Smo mRNA 及人脑胶质瘤组织中的 Shh、Smo mRNA 的表达,结果显示在 U251 细胞和胶质瘤组织中的 Shh mRNA 的表达分别高于其在瘤周组织的表达,提示 Shh 的信号通路异常参与了脑胶质瘤的发生发展过程。

Shh 信号通路的特异性抑制剂环巴明(cyclopamine)能阻止多种原代胶质瘤、髓母细胞瘤及胶质瘤细胞株的生长。Wang 等<sup>[22]</sup>通过 Gli1 小干扰 RNA (siGli1) 去除 U87 胶质瘤细胞系 Gli1 的表达诱发了细胞增殖的明显衰减和细胞凋亡的增强。其研究结果表明 Gli1 的下调导致细胞周期蛋白 G<sub>1</sub> 和 Bcl-2 的下调及 p21 的上调。另外,环巴明通过抑制 Hh 通路间接减低 Gli1 的表达,最终也促成了类似 siGli1 导致的细胞表型和分子结构的改变<sup>[22]</sup>。

最新的一项关于各种信号通路在胶质瘤启动中的研究结果显示:Shh 信号对胶质瘤的发生和增殖必不可少,该通路的阻断剂可以阻止胶质瘤始动细胞的增殖,而其他诸如 Notch 或 Wnt 的通路阻断剂则不能阻断胶质瘤细胞的增殖,将 Gli 的下游因子 Cdc2 敲除发现仍可以阻止胶质瘤始动细

胞的增殖,表明 Hh/Gli-Cdc-2 通路在胶质瘤的发生发展中具有重要作用<sup>[35]</sup>。Wang 等<sup>[22]</sup>通过检测 65 例临床切除的胶质瘤组织,发现 Gli1 阳性的胶质瘤 Ki-65 标记指标明显高于阴性的胶质瘤组织,而 Ki-65 可作为一种恶性胶质瘤独立的预后因素,显示 Hh/Gli1 通路阳性的胶质瘤患者预后可能更差(Ki-65 标记表达越高预后越差)<sup>[36]</sup>;国内一项对 118 例临床原发性胶质瘤患者的 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 回归分析<sup>[37]</sup>显示 Shh/Ptch/Gli1 通路的活化与该肿瘤的临床病理特点及预后参数具有很好的相关性,由此认为 Shh 信号通路或许可以作为判断肿瘤的恶性级别及患者预后的一种指标。但 Hh/Gli1 信号通路的活性是否可以作为胶质瘤患者一种独立的预后因素还有待进一步研究。

除此之外,Shh 信号也可通过其他途径发挥作用,如可以刺激细胞周期因子 Cyclin D 和 Cyclin E 的转录,从而促使肿瘤细胞的增殖;而 Shh 信号通路蛋白 Ptch 可通过在胞质中与 Cyclin B 相互作用而发挥调控作用,阻断细胞的增殖。Shh 信号通路也可通过控制抗凋亡因子 Bcl-2 的表达来调控细胞的塑形、增殖和存活<sup>[38]</sup>。

3.2 Shh 信号通路与其他生物活性因子在胶质瘤细胞中的相互作用 近几年,随着对 Shh 信号通路研究的增多,与其在胶质瘤细胞中相互影响的其他生物活性因子逐渐被发现。Palma 等<sup>[39]</sup>研究发现在胶质瘤中异常表达的标志物 EGF 在促进脑室下区(subventricular zone, SVZ)细胞的增殖分化中与 Shh 信号通路有协同作用。另有研究表明 Insm1 与 Nhlh1/NSCL1 在小脑原始颗粒细胞中可能是 Shh 信号通路中的效应分子,Nhlh1 启动子可以被 Gli1 转录因子激活,同时这些基因在 Shh 依赖性髓母细胞瘤中表达明显上调<sup>[40]</sup>。由此可推测,Insm1 与 Nhlh1/NSCL1 可能是 Shh 信号通路的一部分或是 Shh 依赖性肿瘤的一大特征。Uziel 等<sup>[41]</sup>研究发现 miR-17-92 簇 miRNAs(miR-92, miR-19a, miR-20)在人髓母细胞瘤中过度表达并伴有 Shh 信号通路的激活,表明 miR-17-92 簇在人与小鼠髓母细胞瘤的发生中与 Shh 信号通路有协同作用。最新研究显示 IGF 是胶质瘤细胞增殖和抵抗辐射治疗的因素之一,Hh 通路依赖 IGF-1 对 GSCs 的恶性生物学行为进行调控。Hh 通路的调控影响 GSCs 的 Gli1 的转录靶基因胰岛素受体底物 1(IRS1)的蛋白和 mRNA 水平,shRNA 抑制 Gli1 后则使 IRS1 的基因表达受阻,Hh 受体依赖的通路激活则使 IRS1 的转录和表达上调,说明 IRS1 是 Hh 通路的独特靶目标,进一步研究证实了 Gli1 通过激活 IRS1 启动子上调 GSCs 的 IRS1 的转录水平。同时,抑制 Gli1 对抗了 IRS1 依赖的 MAPK 的活性并且降低了 GSCs 对 IGF-1 刺激的敏感性,用基因或药物敲除 Gli1 则减轻了 IGF-1 诱导的 GSCs 的自我增殖、迁移和 VEGF 的表达。因此,阻断 Gli1 就阻断了 IGF-1 所调控的瘤细胞的存活,从而增加了抗癌药物的疗效,去除了 GSCs 对抗癌药物替莫唑胺的抵抗<sup>[42]</sup>。综上所述,Hh-Gli1 通路通过各种生物活性因子对 GSCs 的恶性生物学行为的调控发挥重要作用。

3.3 Shh 信号通路与 GSCs 表面标记 CD133<sup>+</sup> 的 GSCs 是胶质瘤中可以不断自我更新并分化成肿瘤细胞的特殊细胞,与胶质瘤的生成、药物抵抗及复发密切相关。Shh 信号通路

在 GSCs 的自我更新及其迁移分化中也起着重要的调控作用。

Yang 等<sup>[43]</sup>发现 Patch 基因缺失可以诱导某些谱系的神经原始细胞或干细胞形成髓母细胞瘤。Clement 等<sup>[32]</sup>研究发现 CD133<sup>+</sup> GSCs 的自我更新能力与 Hh-Gli1 通路对维持干性基因(stemness genes)的调控有关。阻断 Shh 通路增加了 GSCs 对替莫唑胺治疗的敏感性,说明 Shh 通路在 GSCs 的抗药性中扮演了重要角色<sup>[44]</sup>。通过环杷明等干扰 Shh 通路后发现,胶质瘤在裸鼠中的成瘤性需要一个激活途径<sup>[32]</sup>。Bar 等<sup>[33]</sup>研究发现环杷明抑制 Shh 通路可以明显减少胶质瘤中肿瘤干细胞的数量并减弱其成瘤能力,使表达 Gli1 的胶质瘤细胞生长速度减慢 40%~60%。新近的一项研究显示,对体外培养的人 CD133<sup>+</sup> GSCs 培养液中添加重组的 Shh 后明显增强了细胞的迁移能力,而将细胞的 Smo、Gli1 或 Gli2 mRNA 敲除后则发现新生瘤细胞的迁移能力明显减弱<sup>[45]</sup>,提示 Shh 信号通路对人 GSCs 的迁移能力发挥重要作用。

#### 4 展 望

胶质瘤研究的进一步发展将聚焦于特定瘤细胞群体的分子层面机制以及探索新的细胞标志物,从而为体内和体外追踪肿瘤干细胞提供依据。近年对 Shh 信号通路的研究逐渐增多,但 Shh 信号通路对神经胶质瘤生物学特性的影响仍存在许多未经证明及解释的问题。例如其调节胶质瘤细胞的机制是否不仅限于本文所述的几个方面,主要下游靶基因是否还涉及其他的生物因子,以及对 GSCs 的具体调控作用及机制目前仍需进一步阐明。在临床应用方面,了解 GSCs 的机制及信号途径是肿瘤控制及临床有效疗法的关键。Shh 分泌蛋白能否在脑脊液中检出并作为胶质瘤特异性肿瘤标志物或指导其临床分期及预后判断,Shh 通路特异性抑制剂能否用于胶质瘤的治疗并改善患者预后等仍是研究者和临床关注的焦点,有待于进一步的深入探索。已有研究表明,基因抗体复合物分子靶向疗法可能促进肿瘤细胞的迁移<sup>[46]</sup>。虽然当前某些对正常 NSCs 及原始细胞具有靶向性的分子试剂的产生将不可避免地出现一系列的远期神经毒副作用,然而,分子靶向药物的出现无疑对神经胶质瘤的预后产生了巨大的作用。

#### 5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参 考 文 献]

[1] Ingham P W, McMahon A P. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles[J]. Genes Dev, 2001, 15: 3059-3087.

[2] Fuccillo M, Joyner A L, Fishell G. Morphogen to mitogen: the multiple roles of hedgehog signalling in vertebrate neural development[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7: 772-783.

[3] Aoto K, Nishimura T, Eto K, Motoyama J. Mouse GLI3 regulates Fgf8 expression and apoptosis in the developing neural tube, face, and limb bud[J]. Dev Biol, 2002, 251: 320-332.

[4] Stegman M A, Vallance J E, Elangovan G, Sosinski J, Cheng Y,

Robbins D J. Identification of a tetrameric hedgehog signaling complex[J]. J Biol Chem, 2000, 275: 21809-21812.

[5] Villavicencio E H, Walterhouse D O, Iannaccone P M. The sonic hedgehog-patched-gli pathway in human development and disease[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67: 1047-1054.

[6] Soula C, Danesin C, Kan P, Grob M, Poncet C, Cochard P. Distinct sites of origin of oligodendrocytes and somatic motoneurons in the chick spinal cord: oligodendrocytes arise from Nkx2.2-expressing progenitors by a Shh-dependent mechanism[J]. Development, 2001, 128: 1369-1379.

[7] Lai K, Kaspar B K, Gage F H, Schaffer D V. Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation *in vitro* and *in vivo*[J]. Nat Neurosci, 2003, 6: 21-27.

[8] Park D M, Rich J N. Biology of glioma cancer stem cells[J]. Mol Cells, 2009, 28: 7-12.

[9] Melin B. Genetic causes of glioma: new leads in the labyrinth[J]. Curr Opin Oncol, 2011, 23: 643-647.

[10] Yuan X, Curtin J, Xiong Y, Liu G, Waschmann-Hogiu S, Farkas D L, et al. Isolation of cancer stem cells from adult glioblastoma multiforme[J]. Oncogene, 2004, 23: 9392-9400.

[11] Singh S K, Clarke I D, Terasaki M, Bonn V E, Hawkins C, Squire J, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors[J]. Cancer Res, 2003, 63: 5821-5828.

[12] Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma[J]. Cancer Res, 2004, 64: 7011-7021.

[13] Dietrich J, Imitola J, Kesari S. Mechanisms of disease: the role of stem cells in the biology and treatment of gliomas[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2008, 5: 393-404.

[14] Blazek E R, Foutch J L, Maki G. Daoy medulloblastoma cells that express CD133 are radioresistant relative to CD133<sup>-</sup> cells, and the CD133<sup>+</sup> sector is enlarged by hypoxia[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67: 1-5.

[15] Dietrich J, Diamond E L, Kesari S. Glioma stem cell signaling: therapeutic opportunities and challenges[J]. Expert Rev Anti-cancer Ther, 2010, 10: 709-722.

[16] Ji J, Black K L, Yu J S. Glioma stem cell research for the development of immunotherapy[J]. Neurosurg Clin N Am, 2010, 21: 159-166.

[17] Situm M, Levanat S, Crnic I, Pavelic B, Macan D, Grgurević J, et al. Involvement of patched (PTCH) gene in Gorlin syndrome and related disorders: three family cases[J]. Croat Med J, 1999, 40: 533-538.

[18] Zhang T, Chen M, Lü Y, Xing Q, Chen W. A novel mutation of the PTCH1 gene activates the Shh/Gli signaling pathway in a Chinese family with nevoid basal cell carcinoma syndrome[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 409: 166-170.

[19] Raz G, Allen K E, Kingsley C, Cherni I, Arora S, Watanabe A, et al. Hedgehog signaling pathway molecules and ALDH1A1 expression in early-stage non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 76: 191-196.

[20] Sirab N, Terry S, Giton F, Caradec J, Chimingqi M, Moutereau S, et al. Androgens regulate Hedgehog signalling and prolifera-

- tion in androgen-dependent prostate cells[J]. *Int J Cancer*, 2011 Nov 30. doi:10.1002/ijc.27384. [Epub ahead of print]
- [21] Saze Z, Terashima M, Kogure M, Ohsuka F, Suzuki H, Gotoh M. Activation of the sonic hedgehog pathway and its prognostic impact in patients with gastric cancer[J]. *Dig Surg*, 2012, 29: 115-123.
- [22] Wang K, Pan L, Che X, Cui D, Li C. Gli1 inhibition induces cell-cycle arrest and enhanced apoptosis in brain glioma cell lines [J]. *J Neurooncol*, 2010, 98: 319-327.
- [23] Cui D, Xu Q, Wang K, Che X. Gli1 is a potential target for alleviating multidrug resistance of gliomas[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 288(1-2): 156-166.
- [24] Rao G, Pedone C A, Coffin C M, Holland E C, Fults D W. c-Myc enhances sonic hedgehog-induced medulloblastoma formation from nestin-expressing neural progenitors in mice[J]. *Neoplasia*, 2003, 5: 198-204.
- [25] Wang K, Pan L, Che X, Cui D, Li C. Sonic Hedgehog/GLI signaling pathway inhibition restricts cell migration and invasion in human gliomas[J]. *Neurol Res*, 2010, 32: 975-980.
- [26] Goodrich L V, Milenkovic L, Higgins K M, Scott M P. Altered neural cell fates and medulloblastoma in mouse patched mutants [J]. *Science*, 1997, 277: 1109-1113.
- [27] Zurawel R H, Allen C, Chiappa S, Cato W, Biegel J, Cogen P, et al. Analysis of PTCH/SMO/SHH pathway genes in medulloblastoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2000, 27: 44-51.
- [28] Collins V P. Amplified genes in human gliomas[J]. *Semin Cancer Biol*, 1993, 4: 27-32.
- [29] Becher O J, Hambardzumyan D, Fomchenko E I, Momota H, Mainwaring L, Bleau A M, et al. Gli activity correlates with tumor grade in platelet-derived growth factor-induced gliomas [J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 2241-2249.
- [30] Taylor M D, Liu L, Raffel C, Hui C C, Mainprize T G, Zhang X, et al. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma[J]. *Nat Genet*, 2002, 31: 306-310.
- [31] Xu Q, Yuan X, Liu G, Black K L, Yu J S. Hedgehog signaling regulates brain tumor-initiating cell proliferation and portends shorter survival for patients with PTEN-coexpressing glioblastomas[J]. *Stem Cells*, 2008, 26: 3018-3026.
- [32] Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, Radovanovic I, Ruiz i Altaba A. HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity[J]. *Curr Biol*, 2007, 17: 165-172.
- [33] Bar E E, Chaudhry A, Lin A, Fan X, Schreck K, Matsui W, et al. Cyclopamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma[J]. *Stem Cells*, 2007, 25: 2524-2533.
- [34] 何青兰, 陈 炼, 秦 龙, 赵卫海, 邢泽刚, 李卓先, 等. Hedgehog 信号通路相关基因在人脑胶质瘤干细胞和胶质瘤组织中的表达及意义[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2010, 15: 423-425.
- [35] Takezaki T, Hide T, Takanaga H, Nakamura H, Kuratsu J, Kondo T. Essential role of the Hedgehog signaling pathway in human glioma-initiating cells[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102: 1306-1312.
- [36] Zolota V, Tsamandas A C, Aroukatos P, Panagiotopoulos V, Maraziotis T, Poulos C, et al. Expression of cell cycle inhibitors p21, p27, p14 and p16 in gliomas. Correlation with classic prognostic factors and patients' outcome[J]. *Neuropathology*, 2008, 28: 35-42.
- [37] Li Q, Zhang Y, Zhang H, Yuan Z, Lu P, Zhan L, et al. The Hedgehog signalling pathway and its prognostic impact in human gliomas[J]. *ANZ J Surg*, 2011, 81: 440-445.
- [38] Katoh Y, Katoh M. Hedgehog target genes: mechanisms of carcinogenesis induced by aberrant hedgehog signaling activation [J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9: 873-886.
- [39] Palma V, Lim D A, Dahmane N, Sanchez P, Brionne T C, Herzberg C D, et al. Sonic hedgehog controls stem cell behavior in the postnatal and adult brain[J]. *Development*, 2005, 132: 335-344.
- [40] De Smaele E, Fragomeli C, Ferretti E, Pelloni M, Po A, Canetier G, et al. An integrated approach identifies Nhlh1 and Insm1 as Sonic Hedgehog-regulated genes in developing cerebellum and medulloblastoma[J]. *Neoplasia*, 2008, 10: 89-98.
- [41] Uziel T, Karginov F V, Xie S, Parker J S, Wang Y D, Gajjar A, et al. The miR-17 ~ 92 cluster collaborates with the Sonic Hedgehog pathway in medulloblastoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 2812-2817.
- [42] Hsieh A, Ellsworth R, Hsieh D. Hedgehog/GLI1 regulates IGF dependent malignant behaviors in glioma stem cells[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226: 1118-127.
- [43] Yang Z J, Ellis T, Markant S L, Read T A, Kessler J D, Bourbonlous M, et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of Patched in lineage-restricted progenitors or stem cells[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14: 135-145.
- [44] Ulasov I V, Nandi S, Dey M, Sonabend A M, Lesniak M S. Inhibition of Sonic hedgehog and Notch pathways enhances sensitivity of CD133<sup>+</sup> glioma stem cells to temozolomide therapy[J]. *Mol Med*, 2011, 17(1-2): 103-112.
- [45] Uchida H, Arita K, Yunoue S, Yonezawa H, Shinsato Y, Kawano H, et al. Role of sonic hedgehog signaling in migration of cell lines established from CD133-positive malignant glioma cells [J]. *J Neurooncol*, 2011, 104: 697-704.
- [46] Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Vinals F, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15: 220-231.