

## Hedgehog 信号通路抑制因子 SUFU 在肿瘤中的作用机制研究进展

林晓敏 综述 谢思明 审校

暨南大学口腔医学院, 广东 广州 510632

**【摘要】** 刺猬信号通路(Hh)首先在普通果蝇中被鉴定,是一种高度保守的信号从细胞膜传递到细胞核的进化途径,其传导失调被证实与一系列恶性肿瘤的发生、发展相关。丝氨酸/苏氨酸激酶 Fused 抑制物(Sufu)是 Hh 信号通路的关键调控因子,主要通过调节该通路的末端转录因子胶质瘤相关癌基因同源物(Gli)的表达来抑制 Hh 信号通路,起肿瘤抑制因子作用。本文主要就 Sufu 调控 Hh 信号通路的分子机制以及 Sufu 蛋白自身活性调控的研究进行综述,旨在为未来肿瘤的诊疗和预防提供依据。

**【关键词】** 刺猬信号通路; Fused 抑制因子; 胶质瘤相关癌基因; 肿瘤; 调控机制

**【中图分类号】** R73-3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)24—3232—05

**Advances in the mechanism of Hedgehog signaling pathway inhibitor SUFU in tumors.** LIN Xiao-min, XIE Si-ming. School of Stomatology, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong CHINA

**【Abstract】** Hedgehog signaling pathway (Hh), first identified in common drosophila, is a highly conserved evolutionary pathway for signaling from cell membrane to nucleus, and its dysregulation has been shown to be associated with the occurrence and development of a series of malignant tumors. As a key regulator of the Hh signaling pathway, the Suppressor of Fused protein (Sufu) mainly inhibits the Hh signaling pathway and acts as a tumor suppressor by regulating the expression of glioma related oncogene (Gli) homologues, the terminal transcription factor of the pathway. This article mainly reviews the molecular mechanism of Sufu's regulation of Hh signaling pathway and the study of Sufu protein's own activity regulation, aiming to provide basis for the diagnosis, treatment and prevention of tumor in the future.

**【Key words】** Hedgehog signaling pathway (Hh); Suppressor of fused protein (Sufu); Glioma-related oncogene (Gli); Tumor; Regulatory mechanism

基金项目:广东省科技计划项目-社会发展领域(编号:2014A020212585)

通讯作者:谢思明,副教授, E-mail: xsming@sina.com

\*\*\*\*\*

- patibility of electric tumor treating fields with key anti-tumoral t-cell functions [J]. *Isr Med Assoc*, 2019, 21(7): 503.
- [27] GILADI M, SCHNEIDERMAN RS, PORAT Y, et al. Mitotic disruption and reduced clonogenicity of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo* by tumor treating fields [J]. *Pancreatol*, 2014, 14(1): 54-63.
- [28] KIRSON ED, GILADI M, GURVICH Z, et al. Alternating electric fields (TTFields) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(7): 633-640.
- [29] SCHNEIDERMAN RS, SHMUELI E, KIRSON ED, et al. TTFields alone and in combination with chemotherapeutic agents effectively reduce the viability of MDR cell sub-lines that over-express ABC transporters [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 229.
- [30] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide *vs* temozolomide alone for glioblastoma [J]. *JAMA*, 2015, 314(23): 2535.
- [31] ZHU JJ, DEMIREVA P, KANNER AA, et al. Health-related quality of life, cognitive screening, and functional status in a randomized phase III trial (EF-14) of tumor treating fields with temozolomide compared to temozolomide alone in newly diagnosed glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2017, 135(3): 545-552.
- [32] TOMS SA, KIM CY, NICHOLAS G, et al. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial [J]. *Neurooncol*, 2019, 141(2): 467-473.
- [33] CLARK PA, GAAL JT, STREBE JK, et al. The effects of tumor treating fields and temozolomide in MGMT expressing and non-expressing patient-derived glioblastoma cells [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 36(6): 120.
- [34] 陈迪康, 丁晓杰, 张振宇, 等. 贝伐单抗联合亚硝基脲类药物治疗复发高级别胶质瘤的单臂 II 期临床研究[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(9): 649-656.
- [35] 焦保华, 赵宗茂, 杨建凯. 从神经外科临床角度解读《2016 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类》[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(12): 1365-1367, 1370.
- [36] MIRANDA PC, MEKONNEN A, SALVADOR R, et al. Predicting the electric field distribution in the brain for the treatment of glioblastoma [J]. *Phys Med Biol*, 2014, 59(15): 4137-4147.
- [37] 叶诚, 毛捷, 吴昊, 等. 显微镜下肿瘤切除对脑胶质瘤患者预后的影响[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(9): 1505-1507, 1546.
- [38] 王帅, 潘景臻, 华实, 等. 分离缺陷蛋白 6 $\alpha$  在胶质瘤中的表达及其对临床病理和预后的意义[J]. *海南医学*, 2020, 31(10): 1225-1231.

(收稿日期:2020-07-01)

刺猬信号通路 Hedgehog (Hh) 信号通路在胚胎和组织发育中起重要作用<sup>[1-2]</sup>, 其异常激活可能与人类多种恶性肿瘤相关, 如卵巢癌<sup>[3]</sup>、口腔鳞状细胞癌<sup>[4]</sup>、肺癌<sup>[5]</sup>等。Hh 信号通路通过 Hh 配体与十二次跨膜受体 Patched1 (Ptch1) 的相互作用而启动, 减轻了 Ptch1 对 G 蛋白偶联受体 smoothed (Smo) 的抑制作用。这种相互作用触发了胶质瘤相关癌基因同源物 (Gli) 的激活, 激发 Hh 靶基因的转录<sup>[6]</sup>。而丝氨酸/苏氨酸激酶 Fused 抑制因子 (Sufu) 通过与 Gli 相互作用并抑制 Gli 来抑制 Hh 信号通路。本文就 Sufu 在肿瘤中的研究进展, 主要是针对 Sufu 调控 Gli 的机制, 以及 Sufu 蛋白自身的调控研究进行综述, 为基于 Sufu 为靶点的治疗方法提供了相关参考信息。

## 1 肿瘤中的 Hh 信号通路

目前研究认为, 不同肿瘤类型中异常 Hh 信号激活可能存在三种机制<sup>[7]</sup>。一种是不依赖配体的信号传导, 即通路成分突变导致的 Hh 信号通路异常激活。常见的有 Ptch1 基因突变引起的痣样基底细胞癌综合征 (nevroid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS)<sup>[8]</sup>, 罕见的, 肌肉肿瘤横纹肌肉瘤中也发现了 Ptch1 和 Sufu 突变<sup>[9]</sup>。另外两种为依赖配体的自/近分泌信号和依赖配体的旁分泌信号。哺乳动物分泌三种 Hh 配体 (SHh, IHh, DHh), SHh 配体蛋白通过自分泌(与分泌它的肿瘤细胞结合)或旁分泌(由肿瘤细胞分泌, 与附近的基质细胞结合或由基质细胞分泌并被肿瘤细胞吸收)的方式, 诱导细胞合成和分泌信号因子以激活 Hh 信号通路。其传导过程如下: 功能性 SHh 配体表达时, SHh 与 Ptch1 结合, 解除 Ptch1 对 Smo 的抑制, 激活的 Smo 转移至原纤毛 (primary cilium, PC) 中, 通过某种机制(可能涉及将 Gli 与 Sufu 的抑制性复合物解离)在细胞膜上转导 Hh 信号以激活 Gli<sup>[6]</sup>, 最后, 激活的 Gli 进入细胞核转录激活一组特定基因, 促进肿瘤生长和侵袭。而这便是 SHh 经典信号通路途径, 后面将简单称之为 Hh 通路。Ptch1 抑制 Smo 的机制以及 Sufu 调节 Hh 信号通路的机制仍不清楚。

## 2 Hh 信号通路中的 Sufu

2.1 Sufu 在调控 Hh 信号通路中起关键作用 Sufu 基因首先在果蝇中被鉴定, 然而哺乳动物中 Sufu 表现出更为重要的负调控作用。转基因小鼠实验中, 敲除 Sufu 等位基因可导致胚胎死亡, 并伴随严重的背部开放性神经管缺损; Sufu +/- 杂合子小鼠也出现 Hh 信号传导增强, 且与敲除 Ptch1 表现的表型一样严重<sup>[10]</sup>; Sufu +/--p53-/- 小鼠个体也可发现与 Ptc1 +/- 小鼠相似的髓母细胞瘤 (medulloblastoma, MB) 和横纹肌肉瘤<sup>[11]</sup>, 但单独 p53 基因的缺失小鼠并不会产生上述结果。这些实验提示 Sufu 缺失对肿瘤的发生与发展具有一定的促进作用。此外, Sufu 突变可引起经典的 NBCCS, 且其

患 MB 的风险是 Ptch1 突变个体的 20 倍高<sup>[12]</sup>。NBCCS 某些表型特征, 如手掌硬化性纤维瘤特征<sup>[13]</sup>、漏斗型囊性基底细胞癌<sup>[14]</sup>等在具有 Sufu 突变的个体或家庭中更为普遍。生殖系 Sufu 突变导致的 MB 常发生在 3 岁以下的患者中, 其预后通常比普通 SHh MB 者差<sup>[15]</sup>。王美等<sup>[16]</sup>研究发现 Sufu 的突变可以促进 MB, 其细胞实验也证实了 Sufu 通过结合 Gli 蛋白从而抑制其功能。皮肤错构瘤<sup>[17]</sup>中也发现了 Sufu 相关基因的突变。综上所述, 无论 Hh 配体存在与否, Sufu 蛋白的失活都足以激活 Hh 信号通路, 与多种人类肿瘤密切相关。这与 Sufu 在 Hh 信号通路中起关键抑制作用是相符合的。然而, 有研究发现 Hh 诱导的 Gli 转录激活可能独立于 Sufu 而发生, Sufu 的活性降低可以减少 Hh 对高阈值神经管凋亡的诱导<sup>[18]</sup>。这提示 Sufu 可能在 Hh 信号通路中还存在正向调节作用。YIN 等<sup>[19]</sup>最近证明了 Sufu 通过维持强大的 Gli 活性, 在 Smo 激活的 MB 中起促肿瘤作用, 确立了 Sufu 在 SHh MB 中的双重作用。这些研究提示 Sufu 在肿瘤中的生物学功能可能存在两面性。

2.2 Sufu 调节 Gli 机制 大量研究揭示 Sufu 通过多种机制调节 Gli (锌指蛋白 Gli1、Gli2 和 Gli3) 的转录活性, 抑制 Hh 信号传导。但 Sufu 调控 Hh 信号通路的机制仍存在争议, 这一直是这个领域的研究热点。细胞质中, Sufu 通过结合 Gli 阻止 Gli 蛋白进入细胞核, 最终调节 Hh 通路活性。研究发现, Sufu 与核转运受体蛋白 importin $\beta_1$  竞争结合 Gli1 的相同位点, 阻碍 importin $\beta_1$  介导的 Gli1 的核易位<sup>[20]</sup>。Sufu 和 importin $\beta_1$  的相对细胞内浓度可能决定 Gli1 的定位, 从而影响其在肿瘤以及发育系统中的作用。Sufu 还通过掩盖 Gli 的核定位序列, 阻碍由核蛋白 $\beta_2$  (karyopherin $\beta_2$ ) 介导的 Gli2/3 的核积累<sup>[21]</sup>。Sufu 在细胞质中调控 Gli 过程如图 1<sup>[22]</sup>。没有功能性 Hh 配体时, PC 相关驱动蛋白 (Kif7)、Sufu 和全长 Gli2/3 组成胞质蛋白复合物。该复合物被蛋白激酶 A (PKA)、糖原合酶激酶 3 (GSK3) 和酪蛋白激酶 1 (CK1) 磷酸化, 随后高磷酸化的全长 Gli2/3 蛋白经 SCF (Slimb/ $\beta$ -TrCP) 泛素连接酶介导而部分降解, 截短了 C 端转录激活域, 水解为 Gli 阻遏物 (GliR)。GliR 移动至细胞核内与全长的 Gli2/3 竞争相同的调节序列, 抑制了 Hh 靶基因表达。当 Hh 配体表达时, 激活的 Smo 使得 Sufu-Gli 复合物募集到 PC 末端, 随后复合物快速解离, 释放出全长 Gli2/3。Gli2/3 作为 Gli 激活剂 (GliA) 取代 GliR 进入细胞核, 与靶基因启动子结合, 并激活 Hh 靶基因的转录。最近有实验显示, Sufu 是一个胞质穿梭蛋白, Sufu 伴随着 GliA 和 GliR 进入细胞核<sup>[23]</sup>, 可能促进 GliA 迅速从细胞核中输出。细胞核内, Sufu 可与 DNA 分子中的 Gli 结合序列结合并阻止基因转录, 还能通过招募 SAP18-mSin3-HDAC 转录

共抑制复合物来抑制 Gli 的转录活性<sup>[24]</sup>。此外,CHUWEN 等<sup>[25]</sup>发现 Sufu 还可以募集 p66 $\beta$  (核小体重构和组蛋白脱乙酰基酶 NuRD 的阻遏物复合物的成员)来阻断 Gli 介导的 Hh 靶基因表达。而 Hh 途径激活导致 Sufu/p66 $\beta$  与 Gli 分离,促进 Gli 蛋白活性。Sufu 对 Gli 的综合调控主要靠调控 GliR 和 GliA 的浓度比值,以维持梯度 Hh 通路活性<sup>[26]</sup>,这对于实现多细胞生物中 Hh 通路的复杂生理功能至关重要。还有研究发现,细胞核内 Sufu 的定位与 Gli 蛋白有关,Sufu 在核内的稳定性受 Gli 蛋白家族成员调控<sup>[27]</sup>。这表明,Sufu 本身活性也受到 Hh 信号调控,进而控制靶基因的表达。Sufu 是 Hh 通路中最保守的成分之一,Sufu 与 Gli 蛋白的物理解离是 Hh 通路激活的主要特征。因而,对 Sufu 蛋白结构的探索,有助于解释 Sufu 和 Gli 之间的物理相互作用。Sufu 蛋白晶体单体由两个球状域组成,即 NTD (氨基末端域)和 CTD (羧基末端域),两者之间有一个短的连接子。有文献报道,细胞质中 Sufu 可以通

过其 NTD 来束缚的 Gli 蛋白,而细胞核中,则通过其 CTD 抑制 Gli<sup>[28]</sup>。Sufu 蛋白的两个结构域采取 $\beta$ 片叠加的方式将 Gli 夹在中间,呈现出封闭构象<sup>[29]</sup>。Hh 激活诱导 Sufu 由封闭转变为开放构象,导致 Sufu 与 Gli 蛋白 SYGHL 序列之间的相互作用降低,具体的机制尚不清楚。王美等<sup>[16]</sup>发现突变位点 R146X、R299X、R430X3 处的 Sufu 突变体破坏了和 Gli 的结合,这为深入了解 Sufu 结构的改变影响其功能提供了条件。可见,Sufu 与 Gli 结合界面在 Sufu 调控 Gli 中起着至关重要的作用,介导结合界面的关键氨基酸残基突变可以破坏 Sufu-Gli 蛋白之间的相互作用从而调控 Hh 信号通路,值得未来深入研究。综上所述,Sufu 参与调节 Gli 蛋白以及 Hh 信号从细胞质到细胞核的转导,通过调节 Gli 的亚细胞定位和稳定性,实现 Gli 蛋白在 Hh 信号梯度下的分级活性。这些复杂的调控依靠 Sufu 与 Gli 之间的物理相互作用以及其他因素共同作用。

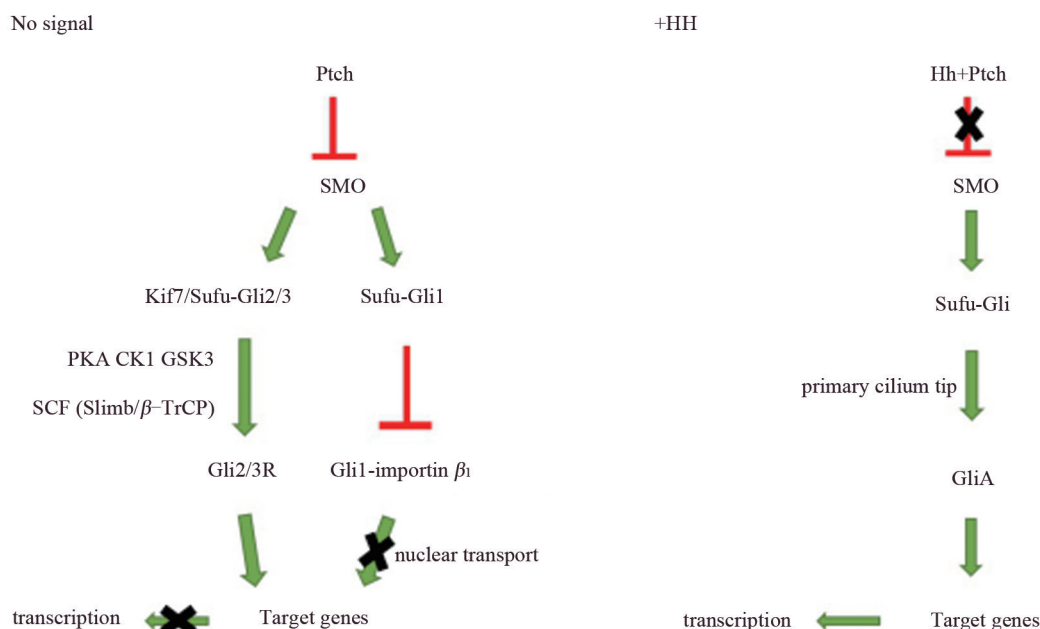


图1 Hh 信号通路 Sufu 在细胞质中调控 Gli 过程

### 3 Sufu 蛋白活性的调节

相较于 Sufu 在调控 Gli 方面的较广泛的研究,Sufu 蛋白自身活性的调控仍较模糊。近来研究发现,翻译后修饰将影响 Sufu 蛋白的稳定,从而影响肿瘤的发生发展。

Hh 通路激活能诱导 Sufu 多聚泛素化,使 Sufu 随后被蛋白酶降解失去稳定性,这可能促进了肿瘤的发生。最近的一项研究表明,MB 中 E3 泛素连接酶 SCF (Skp1-Cul1-F-box) 蛋白 Fbx117 (F-box 和富含亮氨酸的重复蛋白 17) 在细胞核中能够靶向的 Sufu 蛋白水解,使 Gli1 从 Sufu-Gli1 复合物中释放出来以进行适当的 Hh 信号转导,促进 MB 的形成<sup>[30]</sup>。这表明,泛素-蛋白

酶途径介导的降解对 Sufu 在翻译后水平的调控具有重要意义。同样的,磷酸化也在调节 Sufu 稳定性中起重要作用。与泛素化作用相反,糖原合成酶激酶-3 (GSK3 $\beta$ )、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、PKA 等引起的 Sufu 磷酸化,可促进其稳定化。当 Hh 通路激活时,Sufu 被转运出 PC 并通过蛋白酶途径降解。PKA 和 GSK3 $\beta$  在 Ser-346 和 Ser-342 处的双重磷酸化可以延长 Sufu 在 PC 中的停留时间并稳定蛋白质<sup>[31]</sup>。廖恒青等<sup>[32]</sup>研究发现 Sufu 发生磷酸化修饰后对 MB 的抑制作用增强而非磷酸化的 Sufu 突变体抑癌作用明显减弱,该研究还认为磷酸化 Sufu 主要聚集在细胞核。WANG 等<sup>[33]</sup>通过酵母双杂

交实验筛选鉴定了丝氨酸/苏氨酸激酶 Nek2A 是一种与 Sufu 相互作用的蛋白酶。该酶可以在细胞质中磷酸化并稳定 Sufu, 从而抑制 Hh/Gli2 信号通路。上述实验证实了泛素化使 Sufu 失稳而磷酸化稳定 Sufu 的作用。然而, INFANTE 等<sup>[34]</sup>最近提出了泛素化对 Sufu 调节的新机制, 他们在 MB 中发现具有 HECT (与 E6 相关的蛋白质羧基末端) 结构域的 E3 泛素连接酶 Itch, 它与衔接蛋白  $\beta$ -arrestin2 的复合物可以结合 Sufu, 促进 Sufu 的 K63 连接泛素化。但该过程并不会影响 Sufu 的稳定性, 反而促进 Sufu-Gli3 复合物的形成, 增加 Gli3R 的量, 阻断 Hh 通路。这证明 Itch 介导的 Sufu 泛素化能抵抗 MB 肿瘤形成。该研究还发现 Sufu 的突变体则对 Itch 介导的泛素化不敏感, 能刺激 MB 发病。

上述研究结果表明, 磷酸化和泛素化等翻译后修饰的过程, 很可能复杂精密地调节 Sufu 蛋白的稳定性, 影响其肿瘤调控作用。目前还需要更多的研究来揭示其他的调控和它们之间的关系。

除了翻译后修饰, 许多外泌体也能影响 Sufu 蛋白表达活性从而调节肿瘤的生长。早前有研究发现, miR-378 可以通过减弱 Sufu 和 TUSC2 (肿瘤抑制因子候选基因 2) 的翻译来促进细胞存活、肿瘤生长和血管生成<sup>[35]</sup>。miR-214 可以直接靶向 Sufu mRNA 并破坏其功能, 从而促进肺腺癌的上皮-间质转化(EMT) 和转移<sup>[36]</sup>。近期在乳腺癌中还发现其他调节因子, 如 lncRNA GAS5 (长链非编码 RNA 生长停滞特异性转录本 5) 通过靶向 miR-378a-5p/Sufu 信号传导促进三阴性乳腺癌细胞凋亡<sup>[37]</sup>。LIFR-AS1 (白血病抑制因子受体反义 RNA1) 与 miR-197-3p 竞争结合而上调 Sufu, 抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移<sup>[38]</sup>。miR-423-5p<sup>[39]</sup>、miR-224<sup>[40]</sup>、14-3-3 $\zeta$  (调节蛋白)<sup>[23]</sup> 近期也被发现与 Sufu 共同作用调控胃癌、膀胱癌、宫颈癌的癌细胞增殖和迁移以及肿瘤生长和转移。然而各类外泌体对 Sufu 具体的调控机制尚不明确, 以 Sufu 自身为核心的调控体系仍需不断探索。

#### 4 展望

Hh 信号传导异常涉及多种人类恶性肿瘤的发生与发展, 尽管已有许多相关研究, 通路级联内的机制仍然难以捉摸。目前 Hh 信号通路在肿瘤治疗方面的研究主要是 Smo 抑制剂<sup>[41-42]</sup>的开发, 这对通路下游基因突变以及 Hh 信号非经典传导途径形成的肿瘤有较大的局限性。本文综述了 Sufu 对肿瘤中 Hh 信号通路的影响以及 Sufu 调控 Hh 信号通路的机制, 还讨论了 Sufu 蛋白自身活性的调控。确定了 Sufu-Gli 复合体在 Hh 通路中重要的地位, 并从多方面解析了 Sufu 对肿瘤的调控作用。为基于 Sufu 为靶点的治疗方法提供了相关参考信息。

#### 参考文献

- ABRAMYAN J. Hedgehog signaling and embryonic craniofacial disorders [J]. *J Dev Biol*, 2019, 7(2): 9.
- PLACZEK M, BRISCOE J. Sonic hedgehog in vertebrate neural tube development [J]. *Int J Dev Biol*, 2018, 62(1-2-3): 225-234.
- 韩博昂, 曹青, 匡伦, 等. 卵巢癌中抑癌因子 SUFU 的表达变化及意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(9): 1257-1265.
- KIYOFUMI T, TSUYOSHI S, JUN M, et al. The role of sonic hedgehog signaling in the tumor microenvironment of oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol*, 2019, 20(22): 5779.
- FANPING W, WENJUN W, JUNPENG L, et al. Sulforaphane reverses gefitinib tolerance in human lung cancer cells via modulation of sonic hedgehog signaling [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 109-114.
- HO KS, SCOTT MP. Sonic hedgehog in the nervous system: functions, modifications and mechanisms [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2002, 12(1): 57-63.
- RUBIN LL, DE SAUVAGE FJ. Targeting the Hedgehog pathway in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(12): 1026-1033.
- ZHOU J, ZHANG G, SHI M, et al. A novel splicing mutation of PTCH1 in a Chinese family with nevoid basal cell carcinoma syndrome [J]. *Med Mol Morphol*, 2019, 52(4): 235-237.
- ALMAZĀN-N-MOGA A, ZARZOSA P, MOLIST C, et al. Ligand-dependent Hedgehog pathway activation in Rhabdomyosarcoma: the oncogenic role of the ligands [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(6): 1314-1325.
- SVĀRD J, HEBY-HENRICSON K, PERSSON-LEK M, et al. Genetic elimination of suppressor of fused reveals an essential repressor function in the mammalian hedgehog signaling pathway [J]. *Developmental Cell*, 2006, 10(3): 187-197.
- LEE Y, KAWAGOE R, SASAI K, et al. Loss of suppressor-of-fused function promotes tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2007, 26(44): 6442-6447.
- SMITH MJ, BEETZ C, WILLIAMS SG, et al. Germline mutations in SUFU cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(36): 4155-4161.
- HUQ AJ, WALSH M, RAJAGOPALAN B, et al. Mutations in SUFU and PTCH1 genes may cause different cutaneous cancer predisposition syndromes: similar, but not the same [J]. *Familial Cancer*, 2018, 17(4): 601-606.
- SCHULMAN JM, OH DH, SANBORN JZM SJ, et al. Multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinoma syndrome associated with a germline SUFU mutation [J]. *JAMA dermatology*, 2016, 152(3): 323-327.
- GUERRINI-ROUSSEAU L, DUFOUR C, VARLET P, et al. Germline SUFU mutation carriers and medulloblastoma: clinical characteristics, cancer risk, and prognosis [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(8): 1122-1132.
- 王美, 程雁. Sufu 的突变位点对 Sonic Hedgehog 信号通路调控机制的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(4): 429-434.
- KIRSTY M, JILL M, MARINE G-B, et al. Multiple skin hamartoma: a possible novel clinical presentation of SUFU neoplasia syndrome [J]. *Fam Cancer*, 2015, 14(1): 151-155.
- OH S, KATO M, ZHANG C, et al. A comparison of Ci/Gli activity as regulated by Sufu in drosophila and mammalian hedgehog response [J]. *PLoS ONE*, 2019, 10(8): e0135804.
- YIN WC, SATKUNENDRAN T, MO R, et al. Dual regulatory func-

- tions of SUFU and targetome of GLI2 in SHH subgroup medulloblastoma [J]. *Dev Cell/Developmental cell*, 2020, 52(1): 132.
- [20] SZCZEPNY A, WAGSTAFF KM, MANISHA DIAS, et al. Overlapping binding sites for importin  $\beta_1$  and suppressor of fused (SuFu) on glioma-associated oncogene homologue 1 (Gli1) regulate its nuclear localization [J]. *Biochem J*, 2014, 461(3): 469-476.
- [21] QING S, YUHONG H, JIN J. Suppressor of fused impedes Ci/Gli nuclear import by opposing Trn/Kap  $\beta_2$  in Hedgehog signaling [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 5): 1092-1103.
- [22] MARIJA SA, DORA S, VALENTINA K, et al. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: a comprehensive review [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(1): 8-20.
- [23] ZHANG Z, SHEN L, LAW KZIYU Z, et al. Suppressor of fused chaperones Gli proteins to generate transcriptional responses to sonic hedgehog signaling [J]. *Mol Cell Biol*, 2017, 37(3): e00421-16.
- [24] PACES-FESSY M, BOUCHER D, PETIT E, et al. The negative regulator of Gli, Suppressor of fused (Sufu), interacts with SAP18, Galectin3 and other nuclear proteins [J]. *Biochem J*, 2004, 378(Pt 2): 353-362.
- [25] CHUWEN L, ERICA Y, KEVIN W, et al. Regulation of Sufu activity by p66 $\beta$  and MycBP provides new insight into vertebrate Hedgehog signaling [J]. *Genes Dev*, 2014, 28(22): 2547-2563.
- [26] HUMKE EW, DORN KV, MILENKOVIC LW H E, V D K, Ljiljana M, et al. The output of Hedgehog signaling is controlled by the dynamic association between Suppressor of Fused and the Gli proteins [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(7): 670-682.
- [27] 沈龙艳. Hedgehog 信号调节 Sufu 蛋白细胞定位的机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- [28] YUHONG H, QING S, JIN J. Multisite interaction with Sufu regulates Ci/Gli activity through distinct mechanisms in Hh signal transduction [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(20): 6383-6388.
- [29] 张燕. Hedgehog 信号通路中 Suppressor of Fused 与 Gli/Ci 蛋白复合物的结构与功能研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [30] MADALINA R, ELLA F, SÉBASTIEN S, et al. SCF (Fbx17) ubiquitylation of Sufu regulates Hedgehog signaling and medulloblastoma development [J]. *EMBO J*, 2016, 35(13): 1400-1416.
- [31] YAN C, SHEN Y, LU X, et al. Dual Phosphorylation of suppressor of fused (Sufu) by PKA and GSK3 $\beta$  regulates its stability and localization in the primary cilium [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15): 13502-13511.
- [32] 廖恒青, 濮晓红, 沈龙艳, 等. 磷酸化修饰增强 Sufu 对髓母细胞瘤的抑癌作用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(8): 1151-1158.
- [33] WANG Y, LI Y, HU G, et al. Nek2A phosphorylates and stabilizes Sufu: A new strategy of Gli2/Hedgehog signaling regulatory mechanism [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(9): 1304-1313.
- [34] INFANTE P, FAEDDA R, BERNARDI F, et al. Itch/ $\beta$ -arrestin2-dependent non-proteolytic ubiquitylation of Sufu controls Hedgehog signalling and medulloblastoma tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 976.
- [35] LEE DY, DENG Z, WANG CH, et al. MicroRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting Sufu and Fus-1 expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(51): 20350-20355.
- [36] HAIXIA L, ZHONGYU W, JUNYING C, et al. microRNA-214 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis in lung adenocarcinoma by targeting the suppressor-of-fused protein (Sufu) [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36): 38705-38718.
- [37] SHIPENG Z, MENGQUAN L, KEKE M, et al. lncRNA GASS5-promoted apoptosis in triple-negative breast cancer by targeting miR-378a-5p/SUFU signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 121(3): 2225-2235.
- [38] XU FF, LI H, HU CJ. LIFR-AS1 modulates Sufu to inhibit cell proliferation and migration by miR-197-3p in breast cancer [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): BSR20180551.
- [39] YANG H, FU H, WANG B, et al. Exosomal miR-423-5p targets SUFU to promote cancer growth and metastasis and serves as a novel marker for gastric cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(9): 1223-1236.
- [40] XIAOBO M, HAI G, SHIYONG L, et al. Down-regulation of microRNA-224 inhibits growth and epithelial-to-mesenchymal transition phenotype -via modulating SUFU expression in bladder cancer cells [J]. *Int J Biol*, 2018, 106: 234-240.
- [41] HARLEEN K, CHANDRA B, SURAJIT S. Discovery of hedgehog antagonists for cancer therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(19): 2033-2058.
- [42] 张平, 陈晓波, 廖陈曾, 等. 环靶明联合吉非替尼对前列腺癌细胞株 DU145 增殖和侵袭的影响 [J]. *海南医学*, 2016, 27(20): 3286-3289.

(收稿日期:2020-07-12)