原纤毛及其在肿瘤发生发展中的作用

毛红美^{1,2}, 孙毅^{1,2}

1. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤研究所, 浙江 杭州 310009

2. 浙江大学转化医学研究院, 浙江 杭州 310029

[摘要] 原纤毛是一个突出于大多数真核细胞表面的感觉细胞器,其重要功能是接收和转导细胞内外各种关键信号,从而在机体的正常发育和稳态中发挥不可替代的作用。原纤毛结构和/或功能异常会导致一系列包括肿瘤在内的疾病。原纤毛与细胞周期具有双向调控作用,可能可以作为一个细胞周期的检查点来抑制肿瘤的发生和发展;与细胞自噬相互调控,可能通过调控自噬活性从而在肿瘤的进展中发挥作用;与Shh、Wnt、Notch和血小板源性生长因子受体(PDGFR)等多个致癌性信号通路相互调控,参与肿瘤的发生发展。本综述总结了纤毛在肿瘤发生发展中的作用以及该领域所面临的挑战。

[关键词] 原纤毛;细胞周期;纤毛相关信号通路;自噬;肿瘤发生

[中图分类号] R730 [文献标志码] A

Primary cilium and its role in tumorigenesis

MAO Hongmei^{1,2}, SUN Yi^{1,2} (1. Cancer Institute, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Department of Translation Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

Corresponding author: SUN Yi, E-mail: yisun@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-5841-4287>

[Abstract] The primary cilium, a sensory organelle that protrudes from the surface of most eukaryotic cells, receives and transduces various critical signals that are essential for normal development and homeostasis. Structural or functional disruption of primary cilia causes a number of human diseases, including cancer. Primary cilia has cross talks with cell cycle and it may act as a cell cycle checkpoint to suppress cancer development. Moreover, primary cilia has cross-regulation with autophagy, which may affect tumor progression. We then discuss the association of the primary cilia with several oncogenic signaling pathways, including Shh, Wnt, Notch and platelet-derived growth factor receptor (PDGFR). Since these signaling pathways are often over-activated in many types of human

收稿日期:2020-10-29 接受日期:2021-02-25

基金项目:国家重点研发计划(2016YFA0501800)

第一作者:毛红美,博士后,主要从事原纤毛形成机制的研究;E-mail:mhm@zju.edu.cn;<https://orcid.org/0000-0002-5565-5587>

通信作者:孙毅,教授,博士生导师,主要研究 Cullin-RING E3 泛素连接酶在肿瘤中的作用及小分子抑制剂研发;E-mail:yisun@zju.edu.cn;<https://orcid.org/0000-0002-5841-4287>

cancers, primary cilia are likely to play a role in the tumorigenesis by modulating these pathways. Finally, we summarize current progress on the role of cilia during tumorigenesis and the challenges that the cilia-cancer field faces.

[**Key words**] Primary cilia; Cell cycle; Cilia-related signaling pathways; Autophagy; Tumorigenesis

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(2): 245-260.]

[**缩略语**] 血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF); PDGF受体(PDGF receptor, PDGFR); 鞭毛内运输(intraflagellar transport, IFT); 小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblast, MEF); 人类长丝增强剂(human enhancer of filamentation protein, HEF); 极光激酶A(Aurora A, AURKA); 组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC); 泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific protease, USP); 极样激酶(Polo-like kinase, PLK); NIMA相关激酶(NIMA-related kinase, NEK); 细胞周期相关激酶(cell cycle-related kinase, CCRK); 驱动蛋白家族(kinesin family, KIF); 散乱蛋白(Dishevelled, DVL); 周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK); 钙调蛋白(calmodulin, CaM); 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR); 重组人核分布基因E同源蛋白(nuclear distribution gene E homologue, NDE); 口颌面综合征1蛋白(orofacioidigital syndrome 1, OFD1); 自噬相关蛋白(autophagy related, Atg); 蛋白激酶A(protein kinase A, PKA); 糖原合成激酶(glycogen synthase kinase, GSK); 腺瘤性息肉病蛋白(adenomatous polyposis coli, APC); 平面细胞极性(planar cell polarity, PCP); 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K); 蛋白激酶B(protein kinase B, AKT); 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK); 促分裂原活化的蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK/MAPKK); 胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)

原纤毛是一个平均长度为5 μm , 直径为200~300 nm的细胞器, 像发丝一样单个突出于大部分真核细胞的表面^[1]。原纤毛的基本结构包括基体、纤毛轴丝和纤毛膜。母中心粒经过特定修饰形成基体, 基体再生发出九组二联微管形成纤毛轴丝(9+0轴丝, 对应于动纤毛的9+2轴丝), 在轴丝生发的过程中被相应的纤毛膜包裹^[2-4](图1)。尽管纤毛膜与细胞膜相连续, 但其组成成分却与细胞膜大不相同, 纤毛膜包含大量特殊的蛋白和脂质成分^[5]。另外, 原纤毛的过渡区作为一个屏障将纤毛和细胞质隔开, 也决定了其结构和功能的独特性^[6-7]。原纤毛富集了大量的信号通路相关分子和离子通道蛋白质, 因此其最基本也是最主要的功能是作为细胞的信号转导中枢感知细胞外的信号并将信号传导至细胞内部, 从而精准调控一些参与调节细胞的增殖、分裂、分化、迁移以及细胞极性形成的信号通路^[8-9]。因此, 原

纤毛在胚胎期发育以及调节成人生理稳态中发挥了决定性的作用。

原纤毛在肿瘤发生、发展中既有抑制也有促进作用, 这可能与特定细胞或器官的生理病理状况有关。肿瘤发生的起始事件不同(同一条信号通路中不同的分子发生突变)可导致原纤毛在肿瘤发生、发展中发挥相反(抑制或促进)的作用^[10-11]。原纤毛的形成过程与细胞周期呈负相关, 而肿瘤细胞增殖异常快速, 提示肿瘤的发生发展不利于原纤毛的形成^[12-13]。另外, 原纤毛和细胞自噬相互调控, 而自噬在不同层面上影响肿瘤的发生发展, 这也提示原纤毛在肿瘤进展中发挥一定的调节作用^[14-16]。较多定位在原纤毛上的蛋白分子包括Sonic Hedgehog (Shh)^[4, 17]、Wnt^[18]、Notch^[19]、表皮生长因子受体^[20]、转化生长因子 β ^[21-22]、PDGFR^[23]等在多种肿瘤细胞中异常激活或过表达。在乳腺癌、髓母细胞瘤、肾透明细胞

原纤毛由基体、轴丝和纤毛膜组成,轴丝的基本结构为九组二联微管(9+0)。IFTA:鞭毛内运输复合物A;IFTB:鞭毛内运输复合物B。

图1 原纤毛的基本结构及形成

Figure 1 The basic structure of primary cilia

癌、胰腺癌、卵巢癌等多种肿瘤细胞中,上述信号通路的活性异常且伴随着原纤毛数量明显减少或完全缺失^[24-29]。因此,尽管原纤毛结构或功能的缺陷与多种肿瘤的发生发展密切相关,但原纤毛缺陷到底是肿瘤发生的起因还是结果仍未明确。另外,原纤毛在肿瘤发生发展过程中的具体作用及分子机制也知之甚少。

本综述首先介绍原纤毛的形成及相关分子机制,然后从细胞周期、细胞自噬以及肿瘤相关信号通路三个方面总结原纤毛参与肿瘤发生发展的机制,并介绍通过原纤毛抑制肿瘤的一些研究进展。

1 原纤毛的形成及相关分子机制

原纤毛的形成包括纤毛的起始、延长和解聚,整个过程是一个与细胞周期相偶联的高度动态的过程^[30-33]。通常原纤毛形成于细胞的G1/G0期。尽管在有些细胞的S期仍可观察到原纤毛,但其在细胞有丝分裂前必须被解聚从而释放出中心粒,形成正常的纺锤体^[34-36]。在纤毛的起始形成过程中,纤毛的最近端区域被内陷的细胞质膜包围,形成纤毛口袋,作为囊泡内吞和胞吐的主要部位,其主要功能是控制纤毛膜成分和维持依赖于纤毛膜的相关信号通路的稳态^[37-38]。过渡区位于基体和纤毛间,是能将纤毛轴丝和膜相连接的Y型亚结构。作为一个扩散屏障或“分子门”,过渡区的主要功能是防止纤毛膜蛋白非特异性进出

纤毛,从而维持纤毛膜蛋白的稳态^[39]。此外,过渡区还能促进基体锚定至膜上,并保证纤毛相关囊泡的正常转运和信号通路的正常传递。过渡区上的纤毛孔隙复合物以体积依赖的方式控制细胞质蛋白扩散,促进大体积分子和复合物选择性运输。

当原纤毛的轴丝由基体生发出来后,纤毛的轴丝会进一步延长至4~5 μm,这一过程主要由IFT复合物完成^[40]。根据功能以及组成成分不同,IFT复合物分为IFTA和IFTB^[41]。IFTB将新的微管蛋白从细胞质运输至纤毛顶端使其在原纤毛的顶端被持续吸收,原有的纤毛顶端蛋白被IFTA从纤毛顶端运回至细胞质从而被持续被移除,使得原纤毛的顶端蛋白持续翻新^[1,31-32,42]。除IFT复合物外,腺苷二磷酸核糖基化因子样GTP酶Arl6/BBS3的主要效应器BBSome在纤毛相关蛋白的运输中也发挥着重要作用,其为由七个高度保守的巴尔得-别德尔综合征蛋白和一个新的结合蛋白组成的外壳复合物。作为纤毛膜蛋白的接头蛋白,BBSome附着在IFT复合物上沿着纤毛轴丝双向运动运输纤毛相关蛋白^[43-45]。

纤毛形成过程是一个高度动态变化的过程,那么纤毛长度如何在这个过程中保持稳定呢?Marshall等^[46]提出了“平衡点模式”这个概念。纤毛的长度由组装和解聚两个过程平衡,在纤毛形成早期,组装的速度持续加快,但解聚的速度一直稳定不变。平衡点模式把组装速度和解聚速度的交汇点指定为长度设定点,当轴丝的长度小于设定点对应的长度时,纤毛组装速度就会高于解聚速度从而延长纤毛长度;当轴丝的长度大于设定点对应的长度时,纤毛组装速度就会低于解聚速度从而缩短纤毛长度。纤毛的组装主要依赖于IFT复合物,所以调控IFT复合物可以调节纤毛长度。与IFT相关的多个蛋白不仅可以调节纤毛形成,在肿瘤的发生发展中也发挥着重要作用。Arl13b是腺苷二磷酸核糖基化因子样的小GTP酶,与IFTA或IFTB相互结合^[47]。在Arl13b敲除的MEF细胞中,有纤毛的细胞数量明显减少,且纤毛长度变短,这种表型可以被另一个GTP酶蛋白Arl3挽救^[48]。研究表明,Arl13b在肿瘤细胞中高表达可促进肿瘤细胞迁移和侵袭^[49]。此外,Arl13b也可促进胃癌、髓母细胞瘤的发生发展^[48-49]。

纤毛微管的翻译后修饰如乙酰化和去乙酰化、多谷氨酰化、聚糖基化、泛素化和去泛素化

等^[42,50-53],对纤毛的稳定性影响很大,并且许多参与翻译后修饰的蛋白质与肿瘤的发生密切相关。其中,去乙酰化对纤毛长度的调控研究中最透彻的是HEF1-AURKA-HDAC6信号通路^[54]。此外,参与维持干细胞基因组的稳定性以及肿瘤发生的死亡诱导终结因子3可以通过调控HDAC6在细胞内的分布,从而负调控纤毛长度^[55]。 α TAT1/MEC17是一个BBSome相关蛋白,作为主要的 α -微管蛋白K40乙酰转移酶,促进 α -微管蛋白乙酰化,增强原纤毛组装^[56-57]。Shida等^[57]发现在血清饥饿的人视网膜色素上皮细胞中敲除 α TAT1/MEC17会延迟原纤毛的组装。在肺癌动物模型中,降低内源性 α TAT1/MEC17蛋白含量会加速肿瘤细胞的迁移,提高侵袭能力和上皮间质转化,从而促进肿瘤的发生发展^[58]。越来越多的研究表明,去泛素化在纤毛长度的调控中也发挥着重要作用。去泛素化酶USP14可以去除与底物蛋白共价结合的泛素分子,从而抑制那些经蛋白酶体的蛋白质降解。在MEF细胞中敲降USP14会延长纤毛的长度以及上调的Shh信号通路活性^[52]。异常的USP14表达存在于膀胱癌、肺癌、乳腺癌和胰腺导管癌等多种肿瘤中。在非小细胞肺癌中,过表达的USP14可以加速肿瘤细胞的增殖且与患者总体存活期较短相关^[59]。另一个去泛素化酶CYLD可以正向调控多个器官的纤毛组装,整个过程涉及的分子机制有:CYLD去泛素化中心体蛋白70,促进其与 γ -微管蛋白结合及在中心体的定位;CYLD抑制HDAC6的活性^[60]。多种肿瘤中均观察到CYLD表达缺失,因此认为CYLD是一个肿瘤抑制因子。

2 原纤毛形成与细胞周期的双向调控

细胞周期依赖的纤毛形成和解聚已有广泛研究^[61]。原纤毛在G1/G0期形成,在S期开始解聚。原纤毛的形成和细胞分裂间具有双向调控,不恰当的细胞分裂会导致纤毛形成异常,同时异常的纤毛形成也会影响细胞周期^[62](图2)。不受控制的细胞增殖和失调的细胞周期是肿瘤细胞的一大特征,因此原纤毛可能通过调控细胞周期进程从而影响肿瘤的发生发展^[63]。研究表明,多个细胞周期调控蛋白在纤毛的形成中发挥重要作用,其中PLK1、AURKA、Nim A相关激酶NEK2和CCRK在肿瘤的发生发展中也有重要作用^[61,63]。

PLK1是一个有丝分裂激酶,通过使中心体、着丝粒、有丝分裂纺锤体和中心体的丝氨酸/苏氨酸磷酸化来调节染色体的排列,进而影响中心体的功能以及纺锤体的组装^[64]。PLK1通过三条途径调节原纤毛的解聚:①PLK1和Wnt信号通路的DVL2形成PLK1-DVL2复合物,该复合物通过稳定HEF1激活AURKA,从而诱导纤毛的解聚;②PLK1磷酸化HDAC6,促进微管蛋白脱乙酰基,从而破坏轴丝的稳定导致原纤毛的解聚;③PLK1磷酸化并激活驱动KIF2A的微管解聚活性,从而诱导原纤毛的解聚^[65]。PLK1在多种肿瘤中高表达,并且与非小细胞肺癌、头颈部肿瘤和食管癌患者的存活率呈负相关^[66]。然而也有研究表明,PLK1的过表达可抑制Kras和人表皮生长因子受体2诱导的乳腺肿瘤的发展,在特定亚型的乳腺癌患者中,PLK1的过表达与患者较高的存活率相关^[67]。

AURKA是一个定位在中心体的有丝分裂激酶,可激活细胞周期蛋白B1-CDK1,并在M期协调双极纺锤体的形成和核膜的破坏^[68]。有丝分裂后,AURKA定位于基体,在钙的作用下被支架蛋白HEF1和CaM激活。HEF1-Ca²⁺/CaM-AURKA复合物磷酸化并激活HDAC6,从而破坏轴丝微管的稳定性,诱导纤毛解聚^[54]。大量研究表明,在多种肿瘤细胞中AURKA由于基因扩增而被上调,过表达的AURKA与肿瘤细胞的非整倍性、中心体异常、肿瘤浸润和预后不良有关^[69]。HEF1在肿瘤发展中的作用也不可忽视,其过表达可促进多种肿瘤细胞的转移和侵袭。在乳腺癌、胶质母细胞瘤、肺癌和黑色素瘤的转移灶中,均发现有HEF1过表达^[13]。同样,HDAC6在肿瘤的发生发展中也起着重要的作用,抑制HDAC6后可恢复软骨肉瘤和胆管癌细胞中的原纤毛,从而抑制肿瘤细胞的增殖及侵袭^[24,70]。

NEK2是一个S/G2期的丝氨酸/苏氨酸激酶,通过调控中心体的复制和分离、微管的稳定性、着丝粒的附着和纺锤体的组装来调控有丝分裂的进程。Kim等^[71]发现NEK2磷酸化KIF24后激活其微管解聚活性,从而抑制增殖细胞的纤毛形成;NEK2和KIF24在乳腺癌细胞中过表达,降低这些蛋白质的表达可修复异常纤毛,从而降低肿瘤细胞的增殖能力。NEK2在多种肿瘤中高表达,并参与肿瘤的发生发展及肿瘤细胞对药物的

的原纤毛和 Shh 信号通路,且自噬的组成成分位于纤毛的轴丝和基体。在敲除 *Ift20* 的 MEF 细胞和敲除 *Ift88* 的肾脏上皮细胞中,纤毛形成受抑制的同时自噬也不能被完全激活;在血清饥饿条件下 PDGF 诱导的纤毛解聚降低了饥饿诱导的自噬活性,进一步证明原纤毛对于正常活性的自噬是必需的;*Ift88*^{-/-} 细胞中过表达转录因子 Gli 可增加 Shh 信号通路的活性,能部分挽救受抑制的自噬活性,表明原纤毛通过调控 Shh 信号通路的活性从而调控自噬活性。Wang 等^[84] 的研究进一步证明了原纤毛对自噬的正向调控,人的肾脏近端小管细胞中敲降 *Ift88* 可抑制原纤毛形成,也可通过上调 mTOR 信号通路的活性抑制自噬(图 3)。

自噬对原纤毛既正向调控也负向调控,且自噬既可以影响纤毛的形成也可以调节其长度。自噬对原纤毛的双重调控部分原因为自噬既可以降解促进纤毛形成的蛋白,也可以降解抑制纤毛形成的相关蛋白^[83,85]。基础水平的自噬通过降解 IFT20,抑制原纤毛的形成;同时通过敲除 *Atg5* 抑制自噬活性可以生成过长的纤毛^[83]。但 Tang 等^[85] 却发现在血清饥饿时自噬可以降解纤毛相关蛋白 OFD1,从而促进原纤毛的形成。Maharjan 等^[86] 研究证实自噬的改变可以抑制原纤毛的解聚,发现在血清再刺激过程中 RPE1 细胞原纤毛的解聚和自噬活性的逐渐减弱是紧密相关的一个动态过程。血清的再刺激促进原纤毛的解聚,从而使有原纤毛的细胞数量减少以及原纤毛的长度变短,但通过自噬抑制剂氯喹、U18666A 和 3-甲基腺嘌呤

抑制自噬或通过雷帕霉素激活自噬均可以抑制该解聚。其中,自噬抑制剂既可挽救有原纤毛细胞的数量也可挽救原纤毛的长度,而雷帕霉素仅可挽救有原纤毛细胞的数量。总之,自噬在纤毛调节上体现了双重作用,可能与其降解的底物相关(图 3)。

黑色素瘤、肾细胞癌、乳腺癌、胰腺癌等多种肿瘤均存在原纤毛形成异常和自噬活性失调,肾细胞癌中原纤毛的形成和自噬同时被抑制^[25,27-28,87-91]。而 Hürthle 细胞瘤的肿瘤细胞中原纤毛形成被抑制自噬活性却异常高,这与肿瘤患者预后较差相关^[92]。总之,原纤毛和自噬可能共同参与肿瘤的发展,是抑制还是促进肿瘤的发展取决于肿瘤环境,其具体分子机制尚不明确。

4 纤毛相关信号通路在肿瘤中的作用

Shh、Wnt、Notch 和 PDGFR 等在肿瘤的发生发展中发挥重要作用,其信号通路受原纤毛的调控。同时,Shh 和 Wnt 通路的转导失调时会导致纤毛形成异常。尽管原纤毛在肿瘤形成中的作用还不明确,但异常的原纤毛形成可能会通过调节上述纤毛相关致癌信号通路进而参与肿瘤的发生发展。

4.1 原纤毛调控 Shh 信号通路

在所有已知的纤毛相关信号通路中,对 Shh 信号通路的研究最为透彻。Shh 信号通路是一条在进化上高度保守、可将信号从细胞膜转导至细胞核的通路;其在胚胎发育、伤口愈合以及组织修复中起重要作用^[93-95]。Shh 信号通路发生异常会导致机体发育异常,还会导致胰腺癌、食管癌、胃癌、前列腺癌、髓母细胞瘤、基底细胞癌、乳腺癌、小细胞肺癌等多种肿瘤的发生^[96-101]。

Shh 信号通路的组分主要包括 Shh 配体、Ptch 受体、Smo 受体、融合同源物抑制剂 Sufu、驱动蛋白 KIF7、PKA、环磷酸腺苷和神经胶质瘤相关癌基因 Gli 转录因子^[102]。所有组分均定位于原纤毛^[103]。原纤毛作为 Ptch 和 Smo 的下游、Gli 转录因子的上游发挥其相关功能。脊椎动物无 Shh 配体时,12 次跨膜受体蛋白 Ptch 主要定位在原纤毛的底部及其周围,使得 7 次跨膜蛋白 Smo 被限制在细胞质或原纤毛的底部,进而导致磷酸化的全长 Gli(依次被 PKA、GSK3 和酪蛋白激酶 1 磷酸化)水解成 Gli 抑制子 GliR,最后 GliR 结合下游靶基因的启动子从而抑制其转录。即在无 Shh 配体

原纤毛可通过上调 Shh 信号通路的活性或下调 mTOR 信号通路的活性促进自噬的发生;而自噬可通过降解 IFT20 抑制原纤毛的形成或通过降解 OFD1 促进原纤毛的形成。mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;IFT20:鞭毛内运输蛋白 20。

图 3 自噬与原纤毛的相互调控

Figure 3 The interactive regulation between autophagy and primary cilia

的情况下,Shh 信号通路处于失活状态。当 Shh 配体与 Ptch 受体相结合时,释放出 Smo 蛋白,使其被酪蛋白激酶 1 和 G 蛋白偶联受体激酶 2 磷酸化。磷酸化的 Smo 使得全长的 Gli2 和 Gli3 不被降解,随后全长 Gli、Sufu 和 KIF7 形成复合物并朝原纤毛的顶端移动。一旦到达纤毛顶端,Gli 分离并被修饰成转录激活子 GliA,最终 GliA 迁移至细胞核激活靶基因的表达^[104-107](图 4A)。Shh 信号通路的最终活性由 GliR 与 GliA 的比值决定。值得注意的是,GliR 和 GliA 的形成都必须依赖于完整的原纤毛,提示原纤毛可以作为 Shh 信号通路激活和失活的操纵杆^[103]。Sufu 和环磷酸腺苷依赖的 PKA 是 Shh 信号通路的两个重要抑制蛋白。一方面,Sufu 直接与 Gli 转录因子结合使其不能迁移至细胞核从而抑制 Gli 的转录功能;另一方面,定位在细胞核的 Sufu 可以直接与 Gli 结合从而抑制基因转录^[108-110]。定位在原纤毛基部的 PKA 可以调控 GliR/GliA 复合物的形成,在没有 Shh 配体时,定位在原纤毛的 G 蛋白偶联受体 16 激活 PKA,活化的 PKA 磷酸化 Gli 蛋白,使其剪切成 GliR,从而抑制 Shh 靶基因表达;此外,PKA 也可以通过调控 Gli 和 Sufu 结合抑制 Gli 活性^[108,111-112]。

Shh 信号通路的异常激活与基底细胞癌、髓母细胞瘤、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌等多种肿瘤密切相关。Shh 信号通路任一组分的失调都可以导致其异常激活,从而导致细胞的恶性转化^[113]。Ptch 和 Sufu 的功能缺失型突变、Smo 的功能获得性突变、Shh 配体的过表达、Gli1 和 Gli2 转录因子的上调等均可以导致 Shh 信号通路的异常激活,可在多种肿瘤中观察到^[114]。在 Shh 信号通路依赖的小鼠基底细胞癌、髓母细胞瘤模型中,纤毛缺失可明显抑制由持续性激活的 SmoM2 受体所诱导的肿瘤发生。与之相反的是,纤毛缺失可以明显促进由激活的 Gli2 所诱导的肿瘤生长。这些发现与原纤毛在激活或抑制 Shh 信号通路活性中的作用是一致的^[11]。如上所述,在脊椎动物中,原纤毛在 Smo 依赖的 Gli 转录因子的激活中是必需的,因此条件性地敲除 *Kif3a* 或 *Ift88* 抑制原纤毛的形成可以抑制 SmoM2 诱导的 Shh 信号通路上调,同时也可以抑制细胞增殖,最终抑制肿瘤形成;然而,当 Shh 信号通路被过度激活的 Gli2 激活时,原纤毛缺失可以明显减少 Gli3R 的形成,从而激活下游信号通路,最终促进肿瘤形成^[10]。可见原纤毛既

可以抑制也可以促进肿瘤的形成,其依赖于诱导肿瘤发生的分子事件。因此,修复肿瘤中缺失的原纤毛可能可以作为一部分肿瘤的治疗手段,但对另一些肿瘤可能起恶化作用。

4.2 原纤毛调控 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路的主要组分包括 Wnt 配体、FZD 受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 共受体。Wnt 配体在经过产生-修饰-分泌-转运后,以自分泌或旁分泌的方式调控信号通路^[115]。经典 Wnt 信号通路是 Wnt/ β -Catenin 通路,参与调控肿瘤发生发展的细胞增殖、分化、存活和黏附^[115-116]。Wnt/ β -Catenin 通路激活的中心环节是 β -Catenin 蛋白的活化。在无 Wnt 配体时, β -Catenin 被招募至由 APC 和 Axin 组成的复合物上,进而被酪蛋白激酶 1 和 GSK-3 β 磷酸化,最终在蛋白酶体被降解。因此, β -Catenin 不能被转运至细胞核参与靶基因的转录调控。当 Wnt 与 FZD 及低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 相结合时,细胞质蛋白 DVL 被激活且将 APC/酪蛋白激酶 1 复合物招募至细胞膜,抑制 β -Catenin 的降解使得细胞质以及细胞核的 β -Catenin 增多,进而转录激活下游靶基因^[115,117-118]。

尽管原纤毛在调节 Wnt 信号传导中的作用仍存在争议,但大量研究表明,原纤毛在抑制经典 Wnt 信号和维持非经典 PCP 中发挥作用^[119](图 4B)。Bergmann 等^[120]研究表明,在肾小球肾炎中发生突变的一个纤毛相关蛋白 NPHP3 可以抑制 DVL 诱导的经典 Wnt 通路的激活以及细胞运动。相似地,HEK293 细胞中 Wnt3a 配体存在时 Wnt 信号通路被激活,纤毛相关蛋白 *Kif3a* 敲除会导致 Wnt 信号通路的过度激活。类似过度活化的 Wnt 信号通路也可以在 *Kif3a*、*Ift88* 和 *Odf1* (均为纤毛相关蛋白基因)敲除的小鼠模型及 MEF 细胞中观察到^[121]。部分 APC 和 β -Catenin 在纤毛轴丝或基体中的定位进一步支持原纤毛/基体直接参与调控经典 Wnt 信号通路^[122]。值得注意的是,也有一些研究表明原纤毛不参与调控经典 Wnt 信号通路。*Ift88*、*Ift172*、*Kif3a* 或 *Dync2h1* 缺失的突变小鼠胚胎未显示 Wnt 信号通路活性的改变;从 *Ift* 突变小鼠分离出的 MEF 细胞不能形成原纤毛,对 Shh 配体无应答,但对 Wnt 信号通路的应答与对照组比较无明显差异^[123]。另外一项研究也显示,*Ift88* 突变斑马鱼胚胎的经典 Wnt 信号通路的活性

无变化^[124]。但在相同基因敲除的情况下,不同研究的观察结果不一致,其原因目前尚未明确。由于 Wnt 信号通路的活性在特定的发育阶段和组织中受到严格控制,因此不能排除原纤毛以特定时间和组织依赖的方式调节 Wnt 通路的可能性。推测另一个可能,尽管这些突变的胚胎不能形成完整的原纤毛,但还可以形成纤毛的基体和过渡区,而这两个结构的存在可以保证正常的 Wnt 信号通路。

虽然原纤毛对经典 Wnt 信号通路的调控具有争议,但其在 Wnt/PCP 非经典信号通路中的作用是公认的。PCP 的建立是胚胎发育过程中的一个关键环节。PCP 通路在进化上高度保守,其主要功能是调节 PCP 的建立,导致细胞发生汇聚延伸运动和定向的细胞分裂^[125-127]。纤毛基体朝细胞表面迁移的过程对于 PCP 是必需的,而哺乳动物的 Van Gogh 蛋白(PCP 信号通路的组成成分之一)则定位于基体,提示 PCP 信号通路与原纤毛间存在某种联系^[128]。进一步研究发现,调控纤毛起始形成和/或基体迁移的蛋白发生缺陷会引起神经管缺陷和耳蜗毛细胞缺陷所导致的内耳缺陷,这两个过程的正常发育受 PCP 信号通路调控。另外,散乱蛋白/NPHP2 复合物主要定位在纤毛基部,可以将经典的 Wnt 信号转换至非经典的通路^[129]。

乳腺癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌、卵巢癌和头颈部鳞状细胞癌等多种实体瘤中可观察到经典 Wnt 信号通路的过度激活及细胞极性的丧失。越来越多的研究表明,Wnt/ β -Catenin 信号通路在多种血液系统的肿瘤中也高度激活,如急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病和多发性骨髓瘤。Wnt 信号通路不仅参与肿瘤的发展,在肿瘤细胞逃避药物和宿主免疫应答等各种应激中也发挥着重要作用^[130]。

4.3 原纤毛调控 Notch 信号通路

Notch 信号通路在进化上高度保守,在哺乳动物的生长发育和组织稳态的维持中发挥着重要作用,包括细胞的分化、增殖、凋亡、黏附、上皮-间质转化、迁移和血管发生等^[131-132]。异常的 Notch 通路活性会引起一系列包括肿瘤在内的疾病。在不同的细胞环境下,Notch 既可以作为癌基因也可以作为抑癌基因参与肿瘤的发生发展^[133]。

Notch 信号通路的主要组分包括 Delta/Jagged 配体、Notch 受体和 DNA 结合蛋白 CSL。哺

乳动物有 Delta、Delta3、Delta4、Jagged1 和 Jagged2 五种配体,这些蛋白均为单次跨膜蛋白^[134-139]。哺乳动物有四种不同的 Notch 受体(Notch1~4),分别由四种不同的基因编码,也均为单次跨膜蛋白,包含一个主要参与配体结合的细胞外区域和调节信号转导的细胞内区域^[140]。作为一个前体蛋白,Notch 需要被水解切割三次才可以激活^[135]。被水解切割的 Notch 释放出其细胞内结构域 NICD,后者从细胞膜转移至细胞核转录激活下游靶基因^[134,141]。Notch 未活化时,CSL 作为转录抑制因子和 HDAC 及共抑制子共同抑制靶基因的转录。Ezratty 等^[19]最先发现 Notch 3 受体定位在纤毛膜上,而负责剪切激活 Notch 的酶 Presenilin-2 则定位在纤毛基体上,这提示原纤毛可能与 Notch 信号通路的激活有关(图 4C)。敲降角质形成细胞和发育中胚胎的 IFT 蛋白时,纤毛形成受损,Notch 信号通路的活性明显下降,且细胞显示出异常的增殖能力和分化能力,同时体内实验也证实原纤毛的缺失会导致 Notch 信号通路显著异常以及表皮发育过程中基底细胞向棘细胞分化异常^[19]。后续研究表明表皮层中 Notch 信号通路的活性与原纤毛也是相关的^[142]。另外,Grisanti 等^[143]发现角膜上皮细胞原纤毛的缺失会降低 Notch 信号通路的活性,导致细胞核内 NICD 含量降低从而减弱细胞增殖能力。研究证实,斑马鱼内皮细胞的原纤毛通过调控 Notch 信号通路从而调控造血干/祖细胞的发育^[144]。进一步分子机制研究显示,敲除 *Phd2*、*Kif3a*、*Ift88* 和 *Fsd1* (均为纤毛形成所需蛋白)的斑马鱼胚胎的 Notch 信号通路下调,从而导致造血干/祖细胞的异常发育,尤其是血源性内皮细胞的分化;而在原纤毛有缺陷的胚胎里 NICD 过表达则可以修复受损的造血干/祖细胞发育^[144]。

在不同的细胞环境下,Notch 信号通路可以促进细胞存活或诱导细胞死亡;促进细胞增殖或诱导细胞生长阻滞;促进细胞分化或维持细胞的干性。可见 Notch 基因在肿瘤发生发展中既可以作为原癌基因也可以作为抑癌基因^[133,145]。Notch 的促癌作用包括:①促进刺激细胞增殖的 c-MYC 和 PI3K-AKT 信号通路在急性 T 淋巴细胞白血病中高表达^[146-148];②激活促进细胞存活的信号通路,如 NF- κ B 在急性 T 淋巴细胞白血病中呈高活性;③维持胶质母细胞瘤、卵巢癌和乳腺癌等肿瘤细胞的活性;④促进细胞上皮间质转化,而上皮间质

转化在肿瘤的发生、转移以及药物耐受中都发挥着重要作用^[134]。Nicolas等^[149]最先发现Notch作为抑癌基因的功能,条件性敲除*Notch1*的小鼠中皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌发生率增大。除了皮肤肿瘤之外,Notch也可以抑制头颈部鳞状细胞癌和肝细胞癌的发生发展^[150-151]。

4.4 原纤毛调控PDGFR- α 信号通路

PDGF作为血清生长因子被人们所熟知。PDGF配体家族及其同源酪氨酸激酶PDGF α 和PDGF β 受体可以刺激成纤维细胞、血管平滑肌细胞和神经胶质细胞的生长和迁移^[152-154]。大量动物研究揭示了PDGFR- α 信号通路在动物的原肠胚形成及颅骨和心脏神经脊、肺、肠、皮肤、中枢神经系统以及骨骼的发育中发挥着重要作用。因此PDGFR- α 信号通路参与了包括肿瘤在内的一系列疾病的发生发展^[155-159]。

PDGF有四种不同的基因编码,具有生物活性的PDGF是由两条PDGF蛋白链组成的二聚体^[160-162]。PDGFR- α 和PDGFR- β (既可以是同源二聚体也可以是异源二聚体)在少突胶质细胞、源自间充质干细胞的成纤维细胞和血管平滑肌细胞中表达^[163]。被蛋白水解的PDGF配体与PDGFR结合,磷酸化和活化后者进而激活下游的一系列信号通路。二聚化是PDGFR激活的关键步骤,可使受体在细胞内域的酪氨酸残基上自磷酸化,进而激活受体激酶并为下游信号分子提供锚定位点^[158,164]。PDGFR- α 参与调控RAS-MAPK、PI3K-AKT、PLC- γ 等多个重要的信号通路,从而调控细胞的生长、分化和迁移。PDGF信号通路的活性受到严格的反馈调节,刺激性信号和抑制性信号往往同时存在,因此PDGF信号通路的最终活性取决于两者之间的平衡^[152,156]。

Schneider等^[23]首先观察到原纤毛与PDGFR信号通路之间的联系,发现PDGFR- α 定位于小鼠NIH3T3细胞和MEF细胞的原纤毛上(图4D)。随后的一系列研究也证实了PDGFR- α 特异性表达于大鼠的星形胶质细胞和神经母细胞^[165]、小鼠的心室细胞和成骨细胞^[166]以及人的胚胎干细胞和卵巢表面上皮细胞^[29]等的原纤毛上。研究者进一步发现,在MEF细胞里,当*Ifi88*基因突变时,PDGFR下游的MEK-ERK及PI3K-AKT信号通路活性明显下降;其他纤毛相关蛋白的突变也会导致PDGFR- α 信号通路异常,如顺行性IFT组分突

变会降低PDGFR- α 水平;缺乏纤毛相关蛋白RPGRIPL1的心室细胞,PDGFR- α 会被富集到纤毛,且其下游靶基因*Hif1 α* 降低^[23,167]。因此,原纤毛在调控PDGFR- α 信号通路上起着重要作用。

PDGF配体和受体均是原癌基因,在肿瘤细胞中因各种不同的基因突变而被激活。PDGFR信号通路的自分泌激活参与神经胶质瘤、胶质母细胞瘤和肉瘤等肿瘤的发生发展;而旁分泌激活则通常在上皮性肿瘤中被观察到,其可以调控肿瘤发生发展的多个过程,包括肿瘤的生长、血管生成、侵袭、转移、免疫监视及耐药^[152,168]。此外,大部分恶性脑胶质瘤中可以检测到过表达的PDGFR- α 蛋白,肿瘤恶性程度越高,PDGFR- α 蛋白的表达水平越高^[169]。Andrae等^[170]发现在脑室下区的成人神经干细胞可表达PDGFR- α ,并且在PDGF配体的刺激下会促进细胞的增殖进而导致胶质瘤样增生。

5 结 语

随着研究的进展,人们对原纤毛的形成、结构及功能的了解越来越深入。除了在发育和机体稳态中发挥重要作用外,原纤毛在肿瘤发生发展中的重要性也受到越来越多的关注。肿瘤的发生发展是个多阶段过程,包括持续的细胞增殖信号、逃避生长抑制、抵抗细胞死亡、无限的复制能力、诱导血管生成及激活侵袭和转移。原纤毛可以通过调控一系列细胞生理活动从而参与肿瘤的发生发展。如上所述,原纤毛可以抑制有丝分裂和异常的细胞增殖,充当一个额外的细胞周期进程的检查点从而抑制肿瘤的发生发展;此外,原纤毛可以抑制致癌性Wnt信号通路,进一步证明了原纤毛在肿瘤发生发展过程中的抑制作用。有趣的是,纤毛和自噬的双向调控以及自噬在肿瘤发生中的双重作用提示了纤毛在肿瘤进展中的双重作用,所涉及的具体分子机制仍需进一步探索。另外,原纤毛对Shh信号通路在不同肿瘤环境中具有双向作用,纤毛缺失可抑制由持续性激活的Smo受体所诱导的肿瘤发生,却明显加速由激活的Gli2所诱导的肿瘤生长。最后,原纤毛正向调控Notch信号通路,然而Notch在不同的细胞环境下既可以作为癌基因也可以作为抑癌基因参与肿瘤的发生发展。因此,原纤毛既可以抑制也可以促进肿瘤的发生发展,这种调控依赖于肿瘤的类型以及不

A: 原纤毛调控 Shh 信号通路. 当无 Shh 配体时, Shh 信号通路处于失活状态; 当 Shh 配体存在时, Smo 蛋白使全长的 Gli 不被降解, 随后全长 Gli、Sufu 和驱动蛋白家族 7(KIF7) 形成复合物并朝原纤毛的顶端移动, 一旦到达纤毛顶端, Gli 分离并被修饰成 GliA. B: 原纤毛调控 Wnt 信号通路. 原纤毛调控平面细胞极性(PCP)的活性, 但具体分子机制未明确. 经典 Wnt 信号通路中, 当 Wnt 与 FZD 及低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LRP5/6) 结合时, 散乱蛋白(DVL)被激活且将 APC/酪蛋白激酶 1(CK1) 复合物招募至细胞膜, 抑制 β -Catenin 降解使得细胞质以及细胞核的 β -Catenin 增多, 进而转录激活下游靶基因; 而无 Wnt 配体时, β -Catenin 被招募至由腺瘤性息肉蛋白(APC)和 Axin 组成的复合物上, 被 CK1 和糖原合成酶(GSK)磷酸化, 最终在蛋白酶体被降解. C: 原纤毛调控 Notch 信号通路. Notch 受体和 Presenilin-2 定位在纤毛上, 原纤毛可以正向调控 Notch 信号通路的活性, 被水解切割的 Notch 释放出其细胞内结构域 NICD, 后者从细胞膜转移至细胞核转录激活下游靶基因. D: 原纤毛调控血小板源性生长因子受体(PDGFR)- α 信号通路. PDGFR- α 定位于某些细胞的原纤毛上, 原纤毛可以通过 MEK-胞外信号调节激酶(ERK)及磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(AKT)正向调控血小板源性生长因子(PDGF)信号通路的活性.

图 4 定位在原纤毛的信号通路

Figure 4 Signaling pathways in primary cilia

同的肿瘤起始时间和环境, 但具体的分子机制尚未明确。

肿瘤的发生发展、转移、侵袭以及耐药是一系列高度复杂的生物学过程。尽管对于肿瘤进展的机制已有大量研究, 但对于原纤毛在肿瘤发生发

展中的具体机制依然知之甚少。原纤毛在同种肿瘤但不同细胞里的有无状态, 有或无原纤毛的细胞对化疗药物的不同反应性以及原纤毛对肿瘤发生发展的双重调控作用均为肿瘤的异质性提供了新的依据, 为深入研究与原纤毛异常相关的肿瘤

机制的探索以及潜在的肿瘤治疗方案提供了新的线索和挑战。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SINGLA V, REITER J F. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle[J]. *Science*, 2006, 313(5787): 629-633.
- [2] WHEATLEY D N, WANG A M, STRUGNELL G E. Expression of primary cilia in mammalian cells[J]. *Cell Biol Int*, 1996, 20(1): 73-81.
- [3] WHEATLEY D N. Primary cilia in normal and pathological tissues[J]. *Pathobiology*, 1995, 63(4): 222-238.
- [4] BERBARI N F, O'CONNOR A K, HAYCRAFT C J, et al. The primary cilium as a complex signaling center[J]. *Curr Biol*, 2009, 19(13): R526-R535.
- [5] ROHATGI R, SNELL W J. The ciliary membrane[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(4): 541-546.
- [6] SZYMANSKA K, JOHNSON C A. The transition zone: an essential functional compartment of cilia[J]. *Cilia*, 2012, 1(1): 10.
- [7] JANA S C, MENDONÇA S, MACHADO P, et al. Differential regulation of transition zone and centriole proteins contributes to ciliary base diversity[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(8): 928-941.
- [8] PAZOUR G J, WITMAN G B. The vertebrate primary cilium is a sensory organelle[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(1): 105-110.
- [9] NISHIMURA Y, KASAHARA K, SHIROMIZU T, et al. Primary cilia as signaling hubs in health and disease[J]. *Adv Sci*, 2019, 6(1): 1801138.
- [10] WONG S Y, SEOL A D, SO P L, et al. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1055-1061.
- [11] HAN Y G, KIM H J, DLUGOSZ A A, et al. Dual and opposing roles of primary cilia in medulloblastoma development[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1062-1065.
- [12] PAN J, SNELL W. The primary cilium: keeper of the key to cell division[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1255-1257.
- [13] PLOTNIKOVA O V, GOLEMIS E A, PUGACHEVA E N. Cell cycle-dependent ciliogenesis and cancer: figure 1[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(7): 2058-2061.
- [14] CAO M, ZHONG Q. Cilia in autophagy and cancer[J]. *Cilia*, 2015, 5(1): 4.
- [15] MORLEO M, FRANCO B. The autophagy-cilia axis: an intricate relationship[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 905.
- [16] PAMPLIEGA O, CUERVO A M. Autophagy and primary cilia: dual interplay[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 39: 1-7.
- [17] GIGANTE E D, CASPARY T. Signaling in the primary cilium through the lens of the Hedgehog pathway[J/OL]. *WIREs Dev Biol*, 2020, 9(6): e377.
- [18] WALLINGFORD J B, MITCHELL B. Strange as it may seem: the many links between Wnt signaling, planar cell polarity, and cilia[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(3): 201-213.
- [19] EZRATTY E J, STOKES N, CHAI S, et al. A role for the primary cilium in Notch signaling and epidermal differentiation during skin development[J]. *Cell*, 2011, 145(7): 1129-1141.
- [20] KASAHARA K, AOKI H, KIYONO T, et al. EGF receptor kinase suppresses ciliogenesis through activation of USP8 deubiquitinase[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 758.
- [21] PALA R, ALOMARI N, NAULI S M. Primary cilium-dependent signaling mechanisms[J]. *IJMS*, 2017, 18(11): 2272.
- [22] CLEMENT C A, AJBRO K D, KOEFOED K, et al. TGF- β signaling is associated with endocytosis at the pocket region of the primary cilium[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(6): 1806-1814.
- [23] SCHNEIDER L, CLEMENT C A, TEILMANN S C, et al. PDGFR α signaling is regulated through the primary cilium in fibroblasts[J]. *Curr Biol*, 2005, 15(20): 1861-1866.
- [24] GRADILONE S A, RADTKE B N, BOGERT P S, et al. HDAC6 inhibition restores ciliary expression and decreases tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(7): 2259-2270.
- [25] YUAN K, FROLOVA N, XIE Y, et al. Primary cilia are decreased in breast cancer: analysis of a collection of human breast cancer cell lines and tissues[J]. *J Histochem Cytochem*, 2010, 58(10): 857-870.
- [26] SCHRAML P, FREW I J, THOMA C R, et al. Sporadic clear cell renal cell carcinoma but not the papillary type is characterized by severely reduced frequency of primary cilia[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(1): 31-36.
- [27] BASTEN S G, WILLEKERS S, VERMAAT J S, et al. Reduced cilia frequencies in human renal cell carcinomas versus neighboring parenchymal tissue[J]. *Cilia*, 2013, 2(1): 2.
- [28] SEELEY E S, CARRIÈRE C, GOETZE T, et al. Pancreatic cancer and precursor pancreatic intraepithelial neoplasia lesions are devoid of primary cilia[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(2): 422-430.
- [29] EGEBERG D L, LETHAN M, MANGUSO R, et al. Primary cilia and aberrant cell signaling in epithelial ovarian cancer[J]. *Cilia*, 2012, 1(1): 15.
- [30] ISHIKAWA H, MARSHALL W F. Ciliogenesis: building the cell's antenna[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(4): 222-234.

- [31] SANTOS N, REITER J F. Building it up and taking it down: the regulation of vertebrate ciliogenesis[J]. **Dev Dyn**, 2008, 237(8): 1972-1981.
- [32] HAGIWARA H, OHWADA N, TAKATA K. Cell biology of normal and abnormal ciliogenesis in the ciliated epithelium[J]. **Int Rev Cytol**, 2004, 234: 101-141.
- [33] ANDERSON R G W, BRENNER R M. The formation of basal bodies (centrioles) in the Rhesus monkey oviduct[J]. **J Cell Biol**, 1971, 50(1): 10-34.
- [34] NIGG E A, STEARNS T. The centrosome cycle: Centriole biogenesis, duplication and inherent asymmetries[J]. **Nat Cell Biol**, 2011, 13(10): 1154-1160.
- [35] TUCKER R W, PARDEE A B, FUJIWARA K. Centriole ciliation is related to quiescence and DNA synthesis in 3T3 cells[J]. **Cell**, 1979, 17(3): 527-535.
- [36] RIEDER C L, JENSEN C G, JENSEN L C W. The resorption of primary cilia during mitosis in a vertebrate (PtK1) cell line[J]. **J Ultrastructure Res**, 1979, 68(2): 173-185.
- [37] BENMERAH A. The ciliary pocket[J]. **Curr Opin Cell Biol**, 2013, 25(1): 78-84.
- [38] BENMERAH A. La poche ciliaire : fruit des liaisons du centrosome avec le trafic vésiculaire[J]. **médecine/sciences**, 2014, 30(11): 962-967.
- [39] HU Q, NELSON W J. Ciliary diffusion barrier: the gatekeeper for the primary cilium compartment[J]. **Cytoskeleton**, 2011, 68(6): 313-324.
- [40] WREN K N, CRAFT J M, TRITSCHLER D, et al. A differential cargo-loading model of ciliary length regulation by IFT[J]. **Curr Biol**, 2013, 23(24): 2463-2471.
- [41] TASCHNER M, BHOGARAJU S, LORENTZEN E. Architecture and function of IFT complex proteins in ciliogenesis[J]. **Differentiation**, 2012, 83(2): S12-S22.
- [42] AVASTHI P, MARSHALL W F. Stages of ciliogenesis and regulation of ciliary length[J]. **Differentiation**, 2012, 83(2): S30-S42.
- [43] GARCIA III G, RALEIGH D R, REITER J F. How the ciliary membrane is organized inside-out to communicate outside-in[J]. **Curr Biol**, 2018, 28(8): R421-R434.
- [44] AVIDOR-REISS T, LEROUX M R. Shared and distinct mechanisms of compartmentalized and cytosolic ciliogenesis[J]. **Curr Biol**, 2015, 25(23): R1143-R1150.
- [45] NAKAYAMA K, KATOH Y. Architecture of the IFT ciliary trafficking machinery and interplay between its components[J]. **Critical Rev Biochem Mol Biol**, 2020, 55(2): 179-196.
- [46] MARSHALL W F, QIN H, RODRIGO BRENNI M, et al. Flagellar length control system: testing a simple model based on intraflagellar transport and turnover[J]. **MBoC**, 2005, 16(1): 270-278.
- [47] SEIXAS C, CHOI S Y, POLGAR N, et al. Arl13b and the exocyst interact synergistically in ciliogenesis[J]. **MBoC**, 2016, 27(2): 308-320.
- [48] LARKINS C E, AVILES G D G, EAST M P, et al. Arl13b regulates ciliogenesis and the dynamic localization of Shh signaling proteins[J]. **MBoC**, 2011, 22(23): 4694-4703.
- [49] CASALOU C, FAUSTINO A, SILVA F, et al. Arl13b regulates breast cancer cell migration and invasion by controlling integrin-mediated signaling[J]. **Cancers**, 2019, 11(10): 1461.
- [50] GADADHAR S, DADI H, BODAKUNTALA S, et al. Tubulin glycylation controls primary cilia length[J]. **J Cell Biol**, 2017, 216(9): 2701-2713.
- [51] HOSSAIN D, TSANG W Y. The role of ubiquitination in the regulation of primary cilia assembly and disassembly[J]. **Seminars Cell Dev Biol**, 2019, 93: 145-152.
- [52] MASSA F, TAMMARO R, PRADO M A, et al. The deubiquitinating enzyme Usp14 controls ciliogenesis and Hedgehog signaling[J]. **Human Mol Genets**, 2019, 28(5): 764-777.
- [53] WLOGA D, JOACHIMIAK E, LOUKA P, et al. Posttranslational modifications of tubulin and cilia[J]. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, 2017, 9(6): a028159.
- [54] PUGACHEVA E N, JABLONSKI S A, HARTMAN T R, et al. HEF1-dependent Aurora A activation induces disassembly of the primary cilium[J]. **Cell**, 2007, 129(7): 1351-1363.
- [55] SÁNCHEZ DE DIEGO A, ALONSO GUERRERO A, MARTÍNEZ-A C, et al. Dido3-dependent HDAC6 targeting controls cilium size[J]. **Nat Commun**, 2014, 5(1): 3500.
- [56] FRIEDMANN D R, AGUILAR A, FAN J, et al. Structure of the γ -tubulin acetyltransferase, TAT1, and implications for tubulin-specific acetylation[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2012, 109(48): 19655-19660.
- [57] SHIDA T, CUEVA J G, XU Z, et al. The major-tubulin K40 acetyltransferase TAT1 promotes rapid ciliogenesis and efficient mechanosensation[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2010, 107(50): 21517-21522.
- [58] LEE C C, CHENG Y C, CHANG C Y, et al. Alpha-tubulin acetyltransferase/MEC-17 regulates cancer cell migration and invasion through epithelial-mesenchymal transition suppression and cell polarity disruption[J]. **Sci Rep**, 2018, 8(1): 17477.
- [59] ZHU Y, ZHANG C, GU C, et al. Function of deubiquitinating enzyme USP14 as oncogene in different types of cancer[J]. **Cell Physiol Biochem**, 2016, 38(3): 993-1002.

- [60] YANG Y, RAN J, LIU M, et al. CYLD mediates ciliogenesis in multiple organs by deubiquitinating Cep70 and inactivating HDAC6[J]. **Cell Res**, 2014, 24(11): 1342-1353.
- [61] IZAWA I, GOTO H, KASAHARA K, et al. Current topics of functional links between primary cilia and cell cycle[J]. **Cilia**, 2015, 4(1): 12.
- [62] PLOTNIKOVA O V, PUGACHEVA E N, GOLEMIS E A. Primary cilia and the cell cycle[J]. **Methods Cell Biol**, 2009, 94: 137-160.
- [63] FABBRI L, BOST F, MAZURE N M. Primary cilium in cancer hallmarks[J]. **IJMS**, 2019, 20(6): 1336.
- [64] COLICINO E G, HEHNLY H. Regulating a key mitotic regulator, polo-like kinase 1 (PLK1)[J]. **Cytoskeleton**, 2018, 75(11): 481-494.
- [65] MIYAMOTO T, HOSOBATA K, OCHIAI H, et al. The microtubule-depolymerizing activity of a mitotic kinesin protein KIF2A drives primary cilia disassembly coupled with cell proliferation[J]. **Cell Rep**, 2015, 10(5): 664-673.
- [66] LIU Z, SUN Q, WANG X. PLK1, a potential target for cancer therapy[J]. **Translational Oncology**, 2017, 10(1): 22-32.
- [67] DE CÁRCER G, VENKATESWARAN S V, SALGUEIRO L, et al. Plk1 overexpression induces chromosomal instability and suppresses tumor development[J]. **Nat Commun**, 2018, 9(1): 3012.
- [68] FU J, BIAN M, JIANG Q, et al. Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis[J]. **Mol Cancer Res**, 2007, 5(1): 1-10.
- [69] D'ASSORO A B, HADDAD T, GALANIS E. Aurora-A kinase as a promising therapeutic target in cancer[J]. **Front Oncol**, 2016, 5: 295.
- [70] XIANG W, GUO F, CHENG W, et al. HDAC6 inhibition suppresses chondrosarcoma by restoring the expression of primary cilia[J]. **Oncology Rep**, 2017, 38(1): 229-236.
- [71] KIM S, LEE K, CHOI J H, et al. Nek2 activation of Kif24 ensures cilium disassembly during the cell cycle[J]. **Nat Commun**, 2015, 6(1): 8087.
- [72] FANG Y, ZHANG X. Targeting NEK2 as a promising therapeutic approach for cancer treatment[J]. **Cell Cycle**, 2016, 15(7): 895-907.
- [73] TIAN Y E, WAN H, TAN G. Cell cycle-related kinase in carcinogenesis[J]. **Oncology Lett**, 2012, 4(4): 601-606.
- [74] SNOUFFER A, BROWN D, LEE H, et al. Cell cycle-related kinase (CCRK) regulates ciliogenesis and Hedgehog signaling in mice[J/OL]. **PLoS Genet**, 2017, 13(8): e1006912.
- [75] MOK M T, ZHOU J, TANG W, et al. CCRK is a novel signalling hub exploitable in cancer immunotherapy[J]. **Pharmacol Therapeutics**, 2018, 186: 138-151.
- [76] KIM S, ZAGHLOUL N A, BUBENSHCHIKOVA E, et al. Nde1-mediated inhibition of ciliogenesis affects cell cycle re-entry[J]. **Nat Cell Biol**, 2011, 13(4): 351-360.
- [77] HSIAO C J, CHANG C H, IBRAHIM R B, et al. Gli2 modulates cell cycle re-entry through autophagy-mediated regulation of the length of primary cilia[J]. **J Cell Sci**, 2018, 131(24): jcs221218.
- [78] MIZUSHIMA N. The pleiotropic role of autophagy: from protein metabolism to bactericide[J]. **Cell Death Differ**, 2005, 12(S2): 1535-1541.
- [79] WHITE E, MEHNERT J M, CHAN C S. Autophagy, metabolism, and cancer[J]. **Clin Cancer Res**, 2015, 21(22): 5037-5046.
- [80] MAZURE N M, POUYSSÉGUR J. Hypoxia-induced autophagy: cell death or cell survival?[J]. **Curr Opin Cell Biol**, 2010, 22(2): 177-180.
- [81] WHITE E. The role for autophagy in cancer[J]. **J Clin Invest**, 2015, 125(1): 42-46.
- [82] KO J Y, LEE E J, PARK J H. Interplay between primary cilia and autophagy and its controversial roles in cancer[J]. **Biomolecules Therapeutics**, 2019, 27(4): 337-341.
- [83] PAMPLIEGA O, ORHON I, PATEL B, et al. Functional interaction between autophagy and ciliogenesis[J]. **Nature**, 2013, 502(7470): 194-200.
- [84] WANG S, LIVINGSTON M J, SU Y, et al. Reciprocal regulation of cilia and autophagy via the MTOR and proteasome pathways[J]. **Autophagy**, 2015, 11(4): 607-616.
- [85] TANG Z, LIN M G, STOWE T R, et al. Autophagy promotes primary ciliogenesis by removing OFD1 from centriolar satellites[J]. **Nature**, 2013, 502(7470): 254-257.
- [86] MAHARJAN Y, LEE J N, KWAK S A, et al. Autophagy alteration prevents primary cilium disassembly in RPE1 cells[J]. **Biochem Biophys Res Commun**, 2018, 500(2): 242-248.
- [87] MENZL I, LEBEAU L, PANDEY R, et al. Loss of primary cilia occurs early in breast cancer development[J]. **Cilia**, 2014, 3(1): 7.
- [88] NOBUTANI K, SHIMONO Y, YOSHIDA M, et al. Absence of primary cilia in cell cycle-arrested human breast cancer cells[J]. **Genes Cells**, 2014, 19(2): 141-152.
- [89] KOBAYASHI T, ITOH H. Loss of a primary cilium in PDAC[J]. **Cell Cycle**, 2017, 16(9): 817-818.
- [90] WANG Z L, DENG Q, CHONG T, et al. Autophagy suppresses the proliferation of renal carcinoma cell[J]. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, 2018, 22(2): 343-350.
- [91] ZINGG D, DEBBACHE J, PEÑA-HERNÁNDEZ R, et al. EZH2-mediated primary cilium deconstruction

- drives metastatic melanoma formation[J]. **Cancer Cell**, 2018, 34(1): 69-84.e14.
- [92] LEE J, YI S, KANG Y E, et al. Defective ciliogenesis in thyroid hürthle cell tumors is associated with increased autophagy[J]. **Oncotarget**, 2016, 7(48): 79117-79130.
- [93] VARJOSALO M, TAIPALE J. Hedgehog: functions and mechanisms[J]. **Genes Dev**, 2008, 22(18): 2454-2472.
- [94] LE H, KLEINERMAN R, LERMAN O Z, et al. Hedgehog signaling is essential for normal wound healing[J]. **Wound Repair Regeneration**, 2008, 16(6): 768-773.
- [95] LOWRY W E, RICHTER L, YACHECHKO R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2008, 105(8): 2883-2888.
- [96] KARHADKAR S S, STEVEN BOVA G, ABDALLAH N, et al. Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis[J]. **Nature**, 2004, 431(7009): 707-712.
- [97] WATKINS D N, BERMAN D M, BURKHOLDER S G, et al. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer[J]. **Nature**, 2003, 422(6929): 313-317.
- [98] BAILEY J M, MOHR A M, HOLLINGSWORTH M A. Sonic hedgehog paracrine signaling regulates metastasis and lymphangiogenesis in pancreatic cancer[J]. **Oncogene**, 2009, 28(40): 3513-3525.
- [99] YANG L, WANG L S, CHEN X L, et al. Hedgehog signaling activation in the development of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus[J]. **Int J Biochem Mol Biol**, 2012, 3(1): 46-57.
- [100] SHENG T, LI C, ZHANG X, et al. Activation of the hedgehog pathway in advanced prostate cancer[J]. **Mol Cancer**, 2004, 3(1): 29.
- [101] SKODA A M, SIMOVIC D, KARIN V, 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.
- [102] RIMKUS T K, CARPENTER R L, QASEM S, et al. Targeting the sonic hedgehog signaling pathway: review of smoothened and GLI inhibitors[J]. **Cancers**, 2016, 8(2): 22.
- [103] GOETZ S C, OCBINA P J, ANDERSON K V. The primary cilium as a Hedgehog signal transduction machine[J]. **Methods Cell Biol**, 2009, 94: 199-222.
- [104] GOETZ S C, ANDERSON K V. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development[J]. **Nat Rev Genet**, 2010, 11(5): 331-344.
- [105] RUBIN L L, DE SAUVAGE F J. Targeting the Hedgehog pathway in cancer[J]. **Nat Rev Drug Discov**, 2006, 5(12): 1026-1033.
- [106] MICHAUD E J, YODER B K. The primary cilium in cell signaling and cancer: figure 1[J]. **Cancer Res**, 2006, 66(13): 6463-6467.
- [107] LIU H, KISELEVA A A, GOLEMIS E A. Ciliary signalling in cancer[J]. **Nat Rev Cancer**, 2018, 18(8): 511-524.
- [108] TUKACHINSKY H, LOPEZ L V, SALIC A. A mechanism for vertebrate Hedgehog signaling: recruitment to cilia and dissociation of SuFu-Gli protein complexes[J]. **J Cell Biol**, 2010, 191(2): 415-428.
- [109] MÉTHOT N, BASLER K. Suppressor of fused opposes hedgehog signal transduction by impeding nuclear accumulation of the activator form of Cubitus interruptus[J]. **Development**, 2000, 127(18): 4001-4010.
- [110] CHEN M H, WILSON C W, LI Y J, et al. Cilium-independent regulation of Gli protein function by Sufu in Hedgehog signaling is evolutionarily conserved[J]. **Genes Dev**, 2009, 23(16): 1910-1928.
- [111] LI W, OHLMEYER J T, LANE M E, et al. Function of protein kinase A in hedgehog signal transduction and Drosophila imaginal disc development[J]. **Cell**, 1995, 80(4): 553-562.
- [112] BARZI M, BERENGUER J, MENENDEZ A, et al. Sonic-hedgehog-mediated proliferation requires the localization of PKA to the cilium base[J]. **J Cell Sci**, 2010, 123(1): 62-69.
- [113] RUIZ I, ALTABA A. Hedgehog signaling and the Gli code in stem cells, cancer, and metastases[J]. **Sci Signal**, 2011, 4(200): pt9.
- [114] THEUNISSEN J W, DE SAUVAGE F J. Paracrine Hedgehog signaling in cancer[J]. **Cancer Res**, 2009, 69(15): 6007-6010.
- [115] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/ β -Catenin signaling and disease[J]. **Cell**, 2012, 149(6): 1192-1205.
- [116] ALAMOUD K A, KUKURUZINSKA M A. Emerging insights into Wnt/ β -catenin signaling in head and neck cancer[J]. **J Dent Res**, 2018, 97(6): 665-673.
- [117] DAVIDSON G, WU W, SHEN J, et al. Casein kinase 1 γ couples Wnt receptor activation to cytoplasmic signal transduction[J]. **Nature**, 2005, 438(7069): 867-872.
- [118] ZENG X, TAMAI K, DOBLE B, et al. A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation[J]. **Nature**, 2005, 438(7069): 873-877.
- [119] OH E C, KATSANIS N. Context-dependent regulation of Wnt signaling through the primary cilium[J]. **JASN**, 2013, 24(1): 10-18.
- [120] BERGMANN C, FLIEGAUF M, BRÜCHLE N O, et al. Loss of nephrocystin-3 function can cause embryonic lethality, Meckel-Gruber-like syndrome, situs inversus, and renal-hepatic-pancreatic dyspla-

- sia[J]. **Am J Human Genets**, 2008, 82(4): 959-970.
- [121] CORBIT K C, SHYER A E, DOWDLE W E, et al. Kif3a constrains β -catenin-dependent Wnt signalling through dual ciliary and non-ciliary mechanisms[J]. **Nat Cell Biol**, 2008, 10(1): 70-76.
- [122] HILDEBRANDT F, ATTANASIO M, OTTO E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy[J]. **JASN**, 2009, 20(1): 23-35.
- [123] OCBINA P J R, TUSON M, ANDERSON K V. Primary cilia are not required for normal canonical Wnt signaling in the mouse embryo[J/OL]. **PLoS ONE**, 2009, 4(8): e6839.
- [124] HUANG P, SCHIER A F. Dampened Hedgehog signaling but normal Wnt signaling in zebrafish without cilia[J]. **Development**, 2009, 136(18): 3089-3098.
- [125] JONES C, CHEN P. Planar cell polarity signaling in vertebrates[J]. **BioEssays**, 2007, 29(2): 120-132.
- [126] BUTLER M T, WALLINGFORD J B. Planar cell polarity in development and disease[J]. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 2017, 18(6): 375-388.
- [127] MAY-SIMERA H L, KELLEY M W. Cilia, Wnt signaling, and the cytoskeleton[J]. **Cilia**, 2012, 1(1): 7.
- [128] HIGGINS M, OBAIDI I, MCMORROW T. Primary cilia and their role in cancer (review)[J]. **Oncol Lett**, 2019, 17(3): 3041.
- [129] SIMONS M, GLOY J, GANNER A, et al. Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways[J]. **Nat Genet**, 2005, 37(5): 537-543.
- [130] MARTIN-OROZCO E, SANCHEZ-FERNANDEZ A, ORTIZ-PARRA I, et al. WNT signaling in tumors: the way to evade drugs and immunity[J]. **Front Immunol**, 2019, 10: 2854.
- [131] ARTAVANISTSAKONAS S. The molecular biology of the Notch locus and the fine tuning of differentiation in *Drosophila*[J]. **Trends Genets**, 1988, 4(4): 95-100.
- [132] LEONG K G, KARSAN A. Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis[J]. **Blood**, 2006, 107(6): 2223-2233.
- [133] SOUTH A P, CHO R J, ASTER J C. The double-edged sword of Notch signaling in cancer[J]. **Seminars Cell Dev Biol**, 2012, 23(4): 458-464.
- [134] ASTER J C, PEAR W S, BLACKLOW S C. The varied roles of notch in cancer[J]. **Annu Rev Pathol Mech Dis**, 2017, 12(1): 245-275.
- [135] BOLOS V, GREGO-BESSA J, DE LA POMPA J L. Notch signaling in development and cancer[J]. **Endocrine Rev**, 2007, 28(3): 339-363.
- [136] DEL AMO F F, SMITH D E, SWIATEK P J, et al. Expression pattern of Notch, a mouse homolog of *Drosophila* Notch, suggests an important role in early postimplantation mouse development[J]. **Development**, 1992, 115(3): 737-744.
- [137] WEINMASTER G, ROBERTS V J, LEMKE G. Notch2: a second mammalian Notch gene[J]. **Development**, 1992, 116(4): 931-941.
- [138] LARDELLI M, DAHLSTRAND J, LENDAHL U. The novel Notch homologue mouse Notch 3 lacks specific epidermal growth factor-repeats and is expressed in proliferating neuroepithelium[J]. **Mech Dev**, 1994, 46(2): 123-136.
- [139] UYTENDAELE H, MARAZZI G, WU G, et al. Notch4/int-3, a mammary proto-oncogene, is an endothelial cell-specific mammalian Notch gene[J]. **Development**, 1996, 122(7): 2251-2259.
- [140] FEHON R G, KOOH P J, REBAY I, et al. Molecular interactions between the protein products of the neurogenic loci Notch and Delta, two EGF-homologous genes in *Drosophila*[J]. **Cell**, 1990, 61(3): 523-534.
- [141] WU L, ASTER J C, BLACKLOW S C, et al. MAML1, a human homologue of *Drosophila* mastermind, is a transcriptional co-activator for NOTCH receptors[J]. **Nat Genet**, 2000, 26(4): 484-489.
- [142] EZRATTY E J, PASOLLI H A, FUCHS E. A presenilin-2-ARF4 trafficking axis modulates Notch signaling during epidermal differentiation[J]. **J Cell Biol**, 2016, 214(1): 89-101.
- [143] GRISANTI L, REVENKOVA E, GORDON R E, et al. Primary cilia maintain corneal epithelial homeostasis by regulation of the Notch signaling pathway[J]. **Development**, 2016, 143(12): 2160-2171.
- [144] LIU Z, TU H, KANG Y, et al. Primary cilia regulate hematopoietic stem and progenitor cell specification through Notch signaling in zebrafish[J]. **Nat Commun**, 2019, 10(1): 1839.
- [145] MAILLARD I, PEAR W S. Notch and cancer: best to avoid the ups and downs[J]. **Cancer Cell**, 2003, 3(3): 203-205.
- [146] CHAN S M, WENG A P, TIBSHIRANI R, et al. Notch signals positively regulate activity of the mTOR pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. **Blood**, 2007, 110(1): 278-286.
- [147] PALOMERO T, SULIS M L, CORTINA M, et al. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia[J]. **Nat Med**, 2007, 13(10): 1203-1210.
- [148] BOUDIL A, MATEI I R, SHIH H Y, et al. IL-7 coordinates proliferation, differentiation and Tera recombination during thymocyte β -selection[J]. **Nat Immunol**, 2015, 16(4): 397-405.
- [149] NICOLAS M, WOLFER A, RAJ K, et al. Notch1

- functions as a tumor suppressor in mouse skin[J]. **Nat Genet**, 2003, 33(3): 416-421.
- [150] VIATOUR P, EHMER U, SADDIC L A, et al. Notch signaling inhibits hepatocellular carcinoma following inactivation of the RB pathway[J]. **J Exp Med**, 2011, 208(10): 1963-1976.
- [151] GRILLI G, HERMIDA-PRADO F, ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ M, et al. Impact of notch signaling on the prognosis of patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. **Oral Oncology**, 2020, 110: 105003.
- [152] ANDRAE J, GALLINI R, BETSHOLTZ C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine[J]. **Genes Dev**, 2008, 22(10): 1276-1312.
- [153] PENNOCK S, KAZLAUSKAS A. Vascular endothelial growth factor A competitively inhibits platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent activation of PDGF receptor and subsequent signaling events and cellular responses[J]. **Mol Cellular Biol**, 2012, 32(10): 1955-1966.
- [154] KAZLAUSKAS A. Receptor tyrosine kinases and their targets[J]. **Curr Opin Genets Dev**, 1994, 4(1): 5-14.
- [155] PAPADOPOULOS N, LENNARTSSON J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target[J]. **Mol Aspects Med**, 2018, 62: 75-88.
- [156] TEJADA M L, YU L, DONG J, et al. Tumor-driven paracrine platelet-derived growth factor receptor α signaling is a key determinant of stromal cell recruitment in a model of human lung carcinoma [J]. **Clin Cancer Res**, 2006, 12(9): 2676-2688.
- [157] FLEMING T P, SAXENA A, CLARK W C, et al. Amplification and/or overexpression of platelet-derived growth factor receptors and epidermal growth factor receptor in human glial tumors[J]. **Cancer Res**, 1992, 52(16): 4550-4553.
- [158] KAZLAUSKAS A. PDGFs and their receptors[J]. **Gene**, 2017, 614: 1-7.
- [159] CORLESS C L, BARNETT C M, HEINRICH M C. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology[J]. **Nat Rev Cancer**, 2011, 11(12): 865-878.
- [160] FREDRIKSSON L, LI H, ERIKSSON U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms [J]. **Cytokine Growth Factor Rev**, 2004, 15(4): 197-204.
- [161] LEWANDOWSKI S A, FREDRIKSSON L, LAWRENCE D A, et al. Pharmacological targeting of the PDGF-CC signaling pathway for blood-brain barrier restoration in neurological disorders[J]. **Pharmacol Therapeutics**, 2016, 167: 108-119.
- [162] KAZLAUSKAS A, BOWEN-POPE D, SEIFERT R, et al. Different effects of homo- and heterodimers of platelet-derived growth factor A and B chains on human and mouse fibroblasts.[J]. **EMBO J**, 1988, 7(12): 3727-3735.
- [163] HELDIN C H, ÖSTMAN A, RÖNNSTRAND L. Signal transduction via platelet-derived growth factor receptors[J]. **Biochim Biophysica Acta (BBA) - Rev Cancer**, 1998, 1378(1): F79-F113.
- [164] KELLY J D, HALDEMAN B A, GRANT F J, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF) stimulates PDGF receptor subunit dimerization and intersubunit trans-phosphorylation[J]. **J Biol Chem**, 1991, 266(14): 8987-8992.
- [165] DANILOV A I, GOMES-LEAL W, AHLENIUS H, et al. Ultrastructural and antigenic properties of neural stem cells and their progeny in adult rat subventricular zone[J]. **Glia**, 2009, 57(2): 136-152.
- [166] NODA K, KITAMI M, KITAMI K, et al. Canonical and noncanonical intraflagellar transport regulates craniofacial skeletal development[J/OL]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2016, 113(19): E2589-E2597.
- [167] SCHNEIDER L, STOCK C M, DIETERICH P, et al. The Na^+/H^+ exchanger NHE1 is required for directional migration stimulated via PDGFR- α in the primary cilium[J]. **J Cell Biol**, 2009, 185(1): 163-176.
- [168] ÖSTMAN A. PDGF receptors in tumor stroma: Biological effects and associations with prognosis and response to treatment[J]. **Adv Drug Deliver Rev**, 2017, 121: 117-123.
- [169] HERMANSON M, FUNA K, KOOPMANN J, et al. Association of loss of heterozygosity on chromosome 17p with high platelet-derived growth factor alpha receptor expression in human malignant gliomas[J]. **Cancer Res**, 1996, 56(1): 164-171.
- [170] ANDRAE J, HANSSON I, AFINK G B, et al. Platelet-derived growth factor receptor- α in ventricular zone cells and in developing neurons[J]. **Mol Cellular Neuroscience**, 2001, 17(6): 1001-1013.

[本文编辑 余 方 刘丽娜]