

靶向 SOX2 治疗胶质母细胞瘤的研究进展

李子卓¹, 刘鹏飞^{2*}, 陈耀东¹, 朱明徽¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院住院腹部超声科, 黑龙江 哈尔滨 150001;

2. 哈尔滨医科大学附属第一医院磁共振室, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 脑胶质瘤是最常见的神经系统原发性肿瘤, 占颅内原发性肿瘤的 30% ~ 60%。脑胶质瘤细胞的产生、远期发展、浸润、转移和耐药作用机制十分复杂, 而胶质瘤干细胞 (glioma stem cells, GSCs) 与上述肿瘤细胞表型关系密切。Sex-determining region of Y chromosome (SRY)-box 2 (SOX2) 在胶质瘤中高表达, 并在维持 GSCs 肿瘤特性中起到重要作用。本文对 SOX2 的结构功能与胶质母细胞瘤的关系进行介绍, 并概述靶向 SOX2 治疗胶质母细胞瘤的研究现状。

关键词: 胶质母细胞瘤/药物疗法; SOX2 转录因子类; 肿瘤干细胞; 基因治疗; 免疫疗法; 综述

中图分类号: R730.264; R730.53 文献标志码: A 文章编号: 1001-1692(2019)06-0562-05

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是成人中最常见的恶性脑组织肿瘤。目前治疗手段包括外科手术切除、放疗以及替莫唑胺为主的化疗等。但由于恶性胶质瘤常与周围正常脑组织界限不清, 外科手术很难完全将其切除; 胶质瘤对放疗及化疗具备的固有耐受性, 亦导致放化疗存在诸多局限性, 治疗目的仅限于控制肿瘤生长及维持患者生存质量^[1], 最终并不能逆转肿瘤复发。目前研究显示, 肿瘤细胞的自我更新能力可能是对上述常规治疗措施产生抵抗的原因。因此, 探究背后的分子调节机制尤为重要。Sex-determining region of Y chromosome (SRY)-box 2 (SOX2) 作为一种转录因子, 在维持多种肿瘤组织 (包括脑组织) 干细胞特性上起到重要作用。SOX2 在胶质瘤患者组织水平表达升高, 并与不良预后密切相关。因此, 靶向 SOX2 或许为胶质瘤治疗提供新的策略。本文针对近期在 GBM 中靶向应用 SOX2 的一些治疗策略进行概述。

1 SOX2

SOX 基因家族是一类 SRY 相关基因构成的基因家族, 编码一系列 SOX [SRY-related high-mobility-group box (HMG)] 家族的转录因子, 产物都具备 HMG 集序保守结构域^[2]。SOX 家族转录因子在维

持成人组织干细胞特性上起到重要作用, 家族主要包括 20 个成员, 根据 HMG 序列特征将其分为 8 组 (A ~ H)。同组成员 > 80% 的 HMG 结构域序列一致, 并彼此分享其他保守区域; 成员之间亦可能具备重叠的表达形式, 共享相同的生化属性, 且彼此之间存在协同性作用及功能冗余性。反之, 非同组成员则表现不同的生物学功能^[3]。

SOX2 是 SOXB1 组家族成员 (同时包括 SOX1 及 SOX3)。在胚胎发育时期, SOX2 在祖细胞特征维持以及细胞命运决定中扮演重要角色。尤其在成人神经系统中, SOX2 通过维持干细胞活性, 对组织稳定及再生起到关键作用^[4]。SOX2 表达失调与多种人类疾病相关。SOX2 基因缺失可导致先天性小眼球或无眼球疾病发生。SOX2 蛋白上调与多种肿瘤的发生和发展密切相关。

2 GBM

中枢神经系统肿瘤包括脑肿瘤、脊髓肿瘤和神经根肿瘤, 发病率约占肿瘤总数的 3%, 但死亡率却占 7%^[5]。脑胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤, 每年全世界有约 350 000 例被确诊为脑胶质瘤^[6]。WHO 根据临床及组织病理学特点, 将脑胶质瘤分为 4 级, 分别为毛细胞型星形细胞瘤 (I 级)、弥漫星形细胞瘤 (II 级)、间变星形细胞瘤 (III 级) 和多型性胶质母细胞瘤 (GBM, IV 级)。GBM 是最常见且恶性程度最高的星形细胞瘤。随着临床研究的不断深入, 生物学标志物及分子病理分型能够为该病诊断及治疗提供一定帮助。根据基因组和转录组学研究结果, 可将 GBM 分为经典型 (classical)、间质型 (mes-

收稿日期: 2018-11-13

DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.06.016

基金项目: 国家自然科学基金 (81771894)

作者简介: 李子卓 (1984-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 主治医师, 博士, 从事超声影像诊断研究

* 通信作者 E-mail: propfliu@163.com

enchymal)、前神经元型(proneural)和神经元型(neural)4个亚型,不同亚型与不同疾病预后相关联。

肿瘤干细胞理论认为,只有少数肿瘤细胞具有干细胞的特性,具有自我更新和分化的能力,肿瘤干细胞的存在是肿瘤复发和转移的主要原因^[7]。目前已有诸多研究证实 GBM 中存在肿瘤干细胞,称神经胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs),并证实 GSCs 与 GBM 的发生、维持、复发及耐药有密切关系^[8]。此外,对于 GSCs 的来源亦有多种不同解释。一种理论认为 GSCs 是由神经干细胞(neural stem cells, NSCs)恶性转化而来,但依然保持干细胞特性。另一理论称,更多成熟或已分化的细胞被重新编程,进而形成 GSCs 和高级别胶质瘤细胞。因此,特异性针对 GSCs 的治疗策略显得尤为重要。

3 SOX2 与 GBM

目前已有研究证实,SOX2 在 GBM 中过表达。2007 年,在人类脑肿瘤组织活检研究中首次发现,SOX2 在 mRNA 及蛋白水平升高,并主要限制于核内表达^[9]。此后,在不同的独立队列研究中,亦发现 SOX2 过表达^[8]。尤为重要的是,SOX2 的过表达与肿瘤的侵袭表型以及不良预后密切相关^[10]。更多结果发现,在未分化的 GSCs 群体中发现 SOX2 的富集,证实 SOX2 在维持 GSCs 特性中起到重要作用。在 GSCs 中通过 RNA 干扰技术下调 SOX2,会抑制其增殖及体内成瘤^[11]。另外,沉默 SOX2 抑制细胞迁移和侵袭能力^[11],加速细胞的衰老,同时导致细胞 G₀/G₁期阻滞^[8]。而在胶质瘤细胞株中,过表达 SOX2 则增强细胞增殖、迁移、侵袭以及自我更新能力^[8,11]。SOX2 作为一种转录因子,与人类第三型 POU 结构域二号因子(POU domain class 3 transcription factor 2, POU3F2)、少突胶质细胞转录因子 2(oligodendrocyte transcription factor 2, OLIG2)和婆罗双树样基因-2(Spalt-like gene-2, SALL2)协同作用,可以使已分化的胶质瘤细胞重新编程,转变为诱导的胶质瘤干细胞,功能与人类脑肿瘤组织活检中提取的 GSCs 相似^[12]。上述研究均表明,胶质瘤细胞依赖于 SOX2 来维持其肿瘤生成的能力,且 SOX2 在维持 GSCs 特性中发挥重要作用。

4 SOX2 上游调控

SOX2 的上游调控涉及较复杂的网络互作机制,主要体现在转录、转录后及翻译后水平中。

4.1 转录水平调控

在转录水平中,与 SOX2 的表达密切相关的主要包括转化生长因子 β (transforming growth factor β ,

TGF- β)、音猬因子(sonic hedgehog, SHH)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)4种信号通路,在 GBM 中,上述通路被异常激活,通过部分过表达 SOX2,起到维持肿瘤存活的作用。

4.1.1 TGF- β 通路 TGF- β 通过抑制 SOX2 的活性,进而减弱 GSCs 的致癌性^[13]。SOX2 的功能同样可以被 SOX 家族的其他成员调控,例如 SOX4。SOX4 是 TGF- β 信号通路的下游蛋白,在 SOX2 基因启动子区与八聚体结合转录因子 4(octamer-binding transcription factor 4, OCT4)形成复合物,起到对其调控的作用^[13]。

4.1.2 SHH 通路 SHH 配体蛋白和果蝇体节极性基因的人类同源基因(drosophila segmentpolarity patched gene, PTCH)受体蛋白结合启动 SHH 通路,进而激活 G 蛋白耦连受体-Smoothened 基因(smoothened gene, SMO)蛋白。活化的 SMO 蛋白激活神经胶质瘤相关癌基因同源基因 1/2(glioma-associated oncogene homolog gene 1/2, Gli1/2)蛋白,后者随之移位到细胞核内,最终激活 SOX2。SHH 对 SOX2 的调节一般发生在神经和脑组织干细胞内,药物对这些通路的抑制作用将下调 SOX2 的表达,进而抑制胶质瘤细胞的致瘤活性^[8]。

4.1.3 FGFR 通路 FGFR 通路主要经由 2 条关键的级联反应 MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 来调节 SOX2 的表达,抑制这 2 条信号通路将会降低 GSCs 的致癌性及自我更新能力。MEK/ERK 通路对 ERK 蛋白进行磷酸化修饰,后者移位到细胞核内,最终激活 SOX2 的转录。PI3K/AKT/mTOR 通路通过活化 mTORC1,最终对 SOX2 的表达进行正向调控。在 GSCs 中,雷帕霉素通过对 mTORC1 的抑制,从而达到降低 SOX2 表达及抑制胶质瘤自我更新能力的作用^[8]。

4.1.4 EGFR 通路 在 GBM 中,EGFR VIII 通过 EGFR VIII-STAT3-PEDF-Notch 信号通路轴对 SOX2 进行正向调控,最终达到增强肿瘤自我更新及肿瘤发生能力的作用^[14]。另外,部分 GBM 患者中发生的 SOX2 基因的扩增及启动子 DNA 低甲基化^[11],为 GSCs 中 SOX2 上调机制提供一定依据。

4.2 转录后水平调控

在转录后水平,miRNA 在 SOX2 调节中起到关键作用,如 miRNA21 和 miRNA145 等^[10,15-17]。Sathyan 等^[10]发现在 GBM 中,在应用 miRNA21 治疗胶质瘤

过程中,干细胞调节因子 SOX2 可作为重要靶点;另外该研究指出,应用高 miRNA21/低 SOX2 以及低 miRNA21/高 SOX2 这一分类方法,可将 50% GBM 患者分为 2 种亚型,由于这 2 种亚型具有不同的分子学、放射学和病理学特性,较目前指标更易预测患者的生存期。Fang 等^[17]应用 ChIP-seq 与微阵列分析技术在胶质瘤 LN229 细胞株中对 SOX2 基因功能进行研究发现,SOX2 与 miRNA145 形成双负反馈环路,并在 GBM 中构建 1 个双稳态系统。

4.3 翻译后水平调控

翻译后水平修饰(如泛素化、磷酸化和乙酰化等)也对 SOX2 有一定上游调节作用。磷酸化及乙酰化修饰提高 SOX2 向细胞质的输出,进而抑制 SOX2 在胚胎干细胞中与 DNA 结合的能力^[18]。相反,AKT 对 SOX2 的磷酸化修饰反而对蛋白起到稳定作用,增强 SOX2 的转录活性。然而目前在 GSCs 中,这些翻译后修饰的功能仍不明确,值得进一步研究。

5 SOX2 下游调控

目前,一些研究已经开始关注 GBM 中 SOX2 的下游靶点^[8,17]。Fang 等^[17]在 LN229 胶质瘤细胞株中,通过 ChIP-seq 与微阵列分析技术证实 SOX2 下游的诸多靶点。研究结果显示,在 GBM 肿瘤基因组中共有 4 883 个 SOX2 结合区域;且抑制 SOX2 后,共有 489 个基因表达产物发生改变,包括具有肿瘤抑制活性的 SOX 家族成员、脑组织表达 X 染色体连锁(brain expressed X-linked, BEX)家族成员及一些细胞因子。在敲减 SOX2 的 GBM 中,共 105 条 pre-miRNA 发生差异表达,其中 miRNA145 与 SOX2 具有双向负反馈调节关系。

研究发现,SOX2 的致癌作用与 SOX9(SOX 家族另一成员)相关^[8],且 SOX9 位于 SOX2 下游,作为致癌信号通路,SOX2 ~ SOX9 增强 GBM 的细胞干性和耐药性,SOX9 在转录后水平同样发挥对 GSCs 的重要调节作用。另外与 SOX2 相关的下游信号通路还包括 RhoA、FAK 和 Wnt 等。

6 GBM 中靶向 SOX2 的治疗策略

6.1 靶向 SOX2 与 GBM 耐药性的关系

目前针对 GBM 的主要化疗药物是替莫唑胺(temozolomide, TMZ),替莫唑胺可使患者中位生存期从 12 个月延长至 15 个月左右^[19]。近年来,SOX2 在 TMZ 耐药机制中的重要作用逐渐被揭示。过表达 SOX2 的胶质瘤细胞对 TMZ 耐药性增加,而抑制 SOX2 后则耐药性减低。SOX2 过表达是胶质瘤细胞前神经元亚型的分子标志,而该型是对放化疗抵

抗最强的亚型。通过 miRNA145 对 SOX2 基因的抑制降低 GSCs 的耐药性,并增加对放疗和 TMZ 的药物敏感程度^[20]。ID-4 的过表达会抑制 miRNA9 的产生,最终导致 SOX2 表达的增加。通过直接转录调节,SOX2 增强 ATP 结合盒式膜转运蛋白 ABCC3 和 ABCC6 的功能,而 ATP 结合盒式膜转运蛋白则与 GSCs 的耐药性密切相关^[21]。以上研究结果表明,SOX2 是导致 GBM 耐药的重要因素,因此,针对 SOX2 的靶向治疗将为胶质瘤治疗策略提供新契机。

6.2 干预肿瘤信号通路靶向 SOX2

目前,直接或间接调控肿瘤信号通路进而靶向 SOX2,已成为治疗 GBM 的新方法^[22]。在通过对人类胶质瘤组织、人工培养的胶质瘤细胞以及小鼠移植瘤模型的研究中发现,GBM 中存在血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)及胰岛素生长因子 1 型受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1-R)信号通路的激活。PDGFR 和 IGF1-R 皆属于酪氨酸蛋白激酶受体家族的成员,已有研究证实二者在胶质瘤细胞中参与调控生长、增殖、迁移和侵袭等表型^[23]。前期临床研究发现,IGF1-R 的抑制剂与受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)靶向药物联合应用时,起到良好效果。Hägerstrand 等^[24]发现,PDGFR 和 IGF1-R 的抑制剂(伊马替尼和 NVP-AEW541)的联合应用通过对 SOX2 的下调,对肿瘤生长起抑制作用。上述二种药物联合应用靶向干细胞因子 SOX2 的方法为胶质瘤治疗提供新思路。

mTOR 隶属于 PI3K 家族,相对分子质量为 289,是一种不典型的丝氨酸/苏氨酸激酶。mTOR 被激活后对真核细胞始动因子 4E 结合蛋白和核糖体 S6 蛋白激酶合成调节因子产生关键影响,最终促进细胞的生长和分化。mTOR 在多种肿瘤组织如胶质瘤、卵巢癌、前列腺癌和肺癌等中过表达。而雷帕霉素(rapamycin)是一种 mTOR 的变构体抑制剂,能够减低胶质瘤细胞以及 GSCs 的自我更新及肿瘤发生能力。在一系列针对新发或复发的 GBM 临床 I 期和 II 期试验中,雷帕霉素及其衍生物(如依维莫司或西罗莫司)单药治疗或联合用药策略,使症状及影像学结果好转,同时避免高药物毒性^[25]。mTOR 可调节 SOX2 的表达,对 mTOR 进行基因沉默及应用雷帕霉素的药物治疗,可减少 SOX2 在胶质瘤细胞中的表达水平。值得注意的是,在表达高水平内源 SOX2 的细胞中,雷帕霉素和替莫唑胺的联合应用对胶质瘤治疗效果更为明显,但药物毒性

亦明显升高^[8]。

SHH 信号转导通路,隶属于脊椎动物 hedgehog 信号通路家族,主要由构成包括分泌型糖蛋白 SHH 配体,跨膜蛋白受体 PTCH 和 SMO,以及下游转录因子 GLI 蛋白。SHH 信号通路与胶质瘤发生和发展有密切关系。Wang 等^[26]通过阻断人胶质瘤细胞株 SHH/GLI1 通路限制胶质瘤细胞的迁移和扩散。而环杷明(cyclopamine)是一种 SHH 通路的抑制剂,同样可以抑制 SOX2 的表达,体外实验中亦产生药物毒性,但不同于雷帕霉素的是,环杷明和替莫唑胺的联合用药并未提高胶质瘤细胞的药物敏感性^[8]。另有研究发现,GSCs 横向分化为肿瘤血管内皮细胞及血管壁细胞的能力依赖于 VEGF,导致肿瘤对抗血管治疗效果不明显^[27]。GSCs 横向分化能力亦依赖于干细胞分子标志物 Nestin 及 CD133 的高表达;然而,SOX2 的作用在上述过程中尚不清晰。因此,明确降低 SOX2 的表达与逆转胶质瘤干细胞横向分化的关系值得进一步探讨。

6.3 免疫治疗靶向 SOX2

肿瘤免疫疗法近年在治疗实体肿瘤方面备受瞩目^[28]。该方法是一种增强机体抗肿瘤免疫反应的治疗策略。伴随基因组学及免疫学的迅猛发展,结合胶质瘤自身高免疫抑制状态的特性,免疫治疗迅速成为脑胶质瘤临床研究的热点。目前,研究人员逐渐把 SOX2 蛋白作为新靶点应用于目前治疗方式中。肿瘤免疫治疗为 GBM 患者的治疗措施提供广阔前景,并能积极改善预后。2014 年,有研究已将针对 SOX2 的多肽疫苗应用于脑胶质瘤移植小鼠中,单独应用多肽疫苗提高移植瘤小鼠的生存率,且多肽疫苗和 TMZ 联合用药双倍延长小鼠的生存时间^[29]。在此之前,有研究证实,SOX2 是一种胶质瘤相关抗原,SOX2 在胶质瘤细胞中有丰富及特异性的表达;该研究亦鉴定 SOX2 的 HLA-A * 0201 限制性毒性 T 细胞表位^[9]。上述研究结果奠定 SOX2 在胶质瘤免疫治疗中的关键地位。

6.4 miRNA 靶向 SOX2

在脑肿瘤中,引入 miRNA 可作为另一种靶向 SOX2 的转录后调节治疗方式。在胶质瘤干细胞和体内异种移植研究中,引入 miRNA145 可直接下调 SOX2,从而抑制肿瘤成瘤能力,同时使细胞对化疗药物(如 TMZ 或顺铂)敏感性增高^[20]。故针对已产生耐药的细胞,miRNA145 的应用范围较广,但病毒载体引入后所致的机体免疫反应仍值得关注。Dong 等^[30]应用 GBM 患者脑肿瘤组织标本及 U87、

U251、LV229、LV18 和 SHG44 胶质瘤细胞株,对 miRNA429 在 GBM 中的功能及分子机制进行研究。结果表明,miRNA429 在 GBM 中低表达,过表达 miRNA429 可抑制 GBM 增殖、迁移和侵袭表型,并促进凋亡。研究进一步发现,过表达 miRNA429 可下调 SOX2 表达,且 GBM 患者肿瘤组织标本中 miRNA429 和 SOX2 表达呈负相关。miRNA429 可通过直接靶向 SOX2 起到肿瘤抑制的作用。

7 结 语

GBM 是成人最常见的原发性脑肿瘤,预后差,在分子水平、细胞水平、形态学及遗传学等方面有明显的肿瘤异质性,临床治疗较困难。GSCs 的存在是导致胶质瘤耐药的重要原因,而靶向作用 SOX2 可抑制 GSCs 的肿瘤特性^[31-32],为 GBM 治疗提供新策略。

参考文献:

- [1] Rajesh Y, Biswas A, Kumar U, et al. Targeting NFE2L2, a transcription factor upstream of MMP-2: A potential therapeutic strategy for temozolomide resistant glioblastoma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 1 - 16.
- [2] Wang K, Ji W, Yu Y, et al. FGFR1-ERK1/2-SOX2 axis promotes cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis in FGFR1-amplified lung cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(39): 5340 - 5354.
- [3] Wegner M. All purpose Sox: the many roles of Sox proteins in gene expression [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 42(3): 381 - 390.
- [4] Sarkar A, Hochedlinger K. The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(1): 15 - 30.
- [5] Zschaek S, Wust P, Graf R, et al. Locally dose-escalated radiotherapy may improve intracranial local control and overall survival among patients with glioblastoma [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 251.
- [6] Al-Husseini MJ, Saad AM, El-Shewy KM, et al. Prior malignancy impact on survival outcomes of glioblastoma multiforme; population-based study [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(5): 447 - 454.
- [7] Lytle NK, Barber AG, Reya T. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(11): 669 - 680.
- [8] Garros-Regulez L, Aldaz P, Arrizabalaga O, et al. mTOR inhibition decreases SOX2-SOX9 mediated glioma stem cell activity and temozolomide resistance [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(4): 393 - 405.
- [9] Schmitz M, Temme A, Senner V, et al. Identification of SOX2 as a novel glioma-associated antigen and potential

- target for T cell-based immunotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(8):1293 – 1301.
- [10] Sathyan P, Zinn PO, Marisetty AL, et al. Mir-21-Sox2 axis delineates glioblastoma subtypes with prognostic impact [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(45):15097 – 15112.
- [11] Alonso MM, Diez-Valle R, Manterola L, et al. Genetic and epigenetic modifications of Sox2 contribute to the invasive phenotype of malignant gliomas [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e26740.
- [12] Suvà ML, Rheinbay E, Gillespie SM, et al. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells [J]. *Cell*, 2014, 157(3):580 – 594.
- [13] Ikushima H, Todo T, Ino Y, et al. Autocrine TGF-beta signaling maintains tumorigenicity of glioma-initiating cells through Sry-related HMG-box factors [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(5):504 – 514.
- [14] Yin J, Park G, Kim TH, et al. Correction: pigment epithelium-derived factor (PEDF) expression induced by EGFRVIII promotes self-renewal and tumor progression of glioma stem cells [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(1):e1002367.
- [15] Sabarimurugan S, Madurantakam Royam M, Das A, et al. Systematic review and meta-analysis of the prognostic significance of miRNAs in melanoma patients [J]. *Mol Diagn Ther*, 2018, 22(6):653 – 669.
- [16] Ye D, Shen Z, Zhou S. Function of microRNA-145 and mechanisms underlying its role in malignant tumor diagnosis and treatment [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:969 – 979.
- [17] Fang X, Yoon JG, Li L, et al. The SOX2 response program in glioblastoma multiforme: an integrated ChIP-seq, expression microarray, and microRNA analysis [J]. *BMC Genomics*, 2011, 12:11.
- [18] Baltus GA, Kowalski MP, Zhai H, et al. Acetylation of sox2 induces its nuclear export in embryonic stem cells [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(9):2175 – 2184.
- [19] Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11):1027 – 1037.
- [20] Yang YP, Chien Y, Chiou GY, et al. Inhibition of cancer stem cell-like properties and reduced chemoradioresistance of glioblastoma using microRNA145 with cationic polyurethane-short branch PEI [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(5):1462 – 1476.
- [21] Jeon HM, Sohn YW, Oh SY, et al. ID4 imparts chemoresistance and cancer stemness to glioma cells by derepressing miR-9 *-mediated suppression of SOX2 [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(9):3410 – 3421.
- [22] Li Z, Chen Y, An T, et al. Nuciferine inhibits the progression of glioblastoma by suppressing the SOX2-AKT/STAT3-Slug signaling pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):139.
- [23] Lu F, Chen Y, Zhao C, et al. Olig2-dependent reciprocal shift in PDGF and EGF receptor signaling regulates tumor phenotype and mitotic growth in malignant glioma [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(5):669 – 683.
- [24] Hägerstrand D, He X, Bradic Lindh M, et al. Identification of a SOX2-dependent subset of tumor- and sphere-forming glioblastoma cells with a distinct tyrosine kinase inhibitor sensitivity profile [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(11):1178 – 1191.
- [25] Pachow D, Wick W, Gutmann DH, et al. The mTOR signaling pathway as a treatment target for intracranial neoplasms [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(2):189 – 199.
- [26] Wang K, Pan L, Che X, et al. Sonic Hedgehog/GLI signaling pathway inhibition restricts cell migration and invasion in human gliomas [J]. *Neuro Res*, 2010, 32(9):975 – 980.
- [27] Soda Y, Marumoto T, Friedmann-Morvinski D, et al. Transdifferentiation of glioblastoma cells into vascular endothelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(11):4274 – 4280.
- [28] 许涛, 景红霞, 曹风军, 等. HIFU 联合吉西他滨同步化疗及 DC-CIK 治疗中晚期胰腺癌临床疗效分析 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(5):416 – 420.
- [29] Favaro R, Appolloni I, Pellegatta S, et al. Sox2 is required to maintain cancer stem cells in a mouse model of high-grade oligodendroglioma [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6):1833 – 1844.
- [30] Dong H, Hao X, Cui B, et al. MiR-429 suppresses glioblastoma multiforme by targeting SOX2 [J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(5):260 – 268.
- [31] 黎超. SOX 方案一线化疗后替吉奥维持治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2017, 32(6):520 – 524.
- [32] 董茜, 王琪玮, 张敬东. 晚期结直肠癌靶向治疗的现状及进展 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2019, 34(2):99 – 105.