

- [3] Zhou LF, Mao Y, Chen L. Diagnosis and surgical treatment of cavernous sinus hemangiomas: an experience of 20 cases. SurgNeurol, 2003, 60(1):31-36.
- [4] Kawai K, Fukui M, Tanaka A, et al. Extracerebral cavernous hemangioma of the middle fossa. Surg Neurol, 1978, 9(1):19-25.
- [5] Goel A, Muzumdar D, Sharma P. Extradural approach for cavernous hemangioma of the cavernous sinus: experience with 13 cases. Neurol Med Chir (Tokyo), 2003, 43(3):112-119.
- [6] Bansal S, Suri A, Singh M, et al. Cavernous sinus hemangioma: a fourteen year single institution experience. J Clin Neurosci, 2014, 21(6):968-974.
- [7] Suri A, Ahmad FU, Mahapatra AK. Extradural transcavernous approach to cavernous sinus hemangiomas. Neurosurgery, 2007, 60(3):483-488.
- [8] Yin YH, Yu XG, Xu BN, et al. Surgical management of large and giant cavernous sinus hemangiomas. J Clin Neurosci, 2013, 20(1):128-133.
- [9] Li MH, Zhao JL, Li YY, et al. Extradural transcavernous approach to cavernous sinus cavernous hemangiomas. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 136:110-115.
- [10] Iwai Y, Yamanaka K, Nakajima H, et al. Stereotactic radiosurgery for cavernous sinus cavernous hemangioma - case report. Neurol Med Chir (Tokyo), 1999, 39(4):288-290.
- [11] Wang X, Mei G, Liu X, et al. The role of stereotactic radiosurgery in cavernous sinus hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. J Neurooncol, 2012, 107(2):239-245.

## Wnt 信号通路在胶质瘤中的研究进展

陈亮 综述 李青松 审校

哈尔滨医科大学附属第二医院神经外科, 黑龙江 哈尔滨 150006

**摘要:** Wnt 信号通路是胚胎及器官发育的重要信号通路之一, 在机体内参与调控多种细胞的增殖、分化、极化、迁移及凋亡等基因表达; Wnt 信号通路的失调与肿瘤的发生发展密切相关。近年来的研究发现, 胶质瘤的发病机理及耐药性等多涉及 Wnt 信号通路的异常激活。本文主要探讨 Wnt 信号通路在胶质瘤领域的最新研究进展, 旨在进一步探索该通路治疗胶质瘤的可能。

**关键词:** 胶质瘤; Wnt 信号通路; 研究进展

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.02.023

胶质瘤是一种最常见的颅内肿瘤, 约占脑肿瘤的半数以上, 其来源于胶质细胞或者前体细胞, 包括星形胶质瘤、胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜瘤、混合胶质瘤、恶性胶质瘤、未分型胶质瘤 (not otherwise specified, NOS) 以及少数罕见病理型胶质瘤<sup>[1]</sup>。不同于其它肿瘤, 胶质瘤没有分期, 而是基于临床表现分为四级 (WHO I-IV), 其中 I、II 级为低级别胶质瘤, III、IV 级为高级别胶质瘤。胶质瘤的现有治疗方法仍以手术切除为主, 辅以术后放射治疗、化学治疗、基因治疗以及免疫治疗等, 除低级别和含有特定敏感性基因的患者

外, 其余患者预后并没有明显改善<sup>[2]</sup>。近年来, 随着人们对胶质瘤的不断深入研究, 发现 Wnt 信号通路的失调与胶质瘤的发生、发展恶化及耐药机制等密切相关研究。

追溯 Wnt 基因最早可至 1976 年, Sharma<sup>[3]</sup> 发现果蝇的 Wingless 基因突变致使果蝇无翅, 该基因被称为果蝇分节极性基因, 其编码蛋白能传递细胞的生长发育信息, 从而调控胚胎的轴向发育和蜕变过程中翼的形成。Nusse 等<sup>[4]</sup> 在小鼠乳腺癌病毒 (MMTV) 诱导小鼠乳腺癌变的过程中发现, 大部分癌变细胞的 Int1 基因位点嵌有 MMTV 病毒, 致癌机

收稿日期: 2016-01-21; 修回日期: 2016-03-29

作者简介: 陈亮 (1991-), 男, 七年制本硕连读, 研究方向: 恶性胶质瘤的基础和临床研究。

通讯作者: 李青松 (1974-), 男, 副研究员, 硕士生导师, 神经外科博士, 美国康莱尔大学博士后。研究方向: 神经干细胞发育机制的基础研究和胶质瘤的临床及基础研究。

理可能为上调 Int1 表达。该基因与 Wingless 基因同源,统称为 Wnt 基因<sup>[5]</sup>。Wnt 的基因表达能通过多种途径参与调控胚胎细胞的生长、发育、分化和凋亡以及成人组织的细胞稳态和自我更新等生命过程<sup>[6]</sup>;该信号通路的异常激活可导致肿瘤的发生及侵袭转移,在乳腺癌、肺癌、结直肠癌等多种肿瘤的发生发展过程中起促进作用<sup>[7]</sup>。本文主要探讨 Wnt 信号通路在胶质瘤研究中的最新进展。

## 1 Wnt 信号通路

### 1.1 经典 Wnt 信号通路

在正常的人体成熟细胞中,Wnt 信号通路处于关闭状态, $\beta$ -catenin 和糖原合成激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3)、结直肠腺瘤息肉蛋白 (adenomatosis polyposis coli, APC)、轴抑制因子 (axis inhibitor, Axin) 形成复合体。GSK3 可磷酸化  $\beta$ -catenin,继而通过泛素化途径经蛋白酶体 (Proteasome) 降解  $\beta$ -catenin,使得细胞内  $\beta$ -catenin 处于较低水平<sup>[6]</sup>。

当 Wnt 信号通路异常激活时,Wnt 蛋白与细胞表面特异性受体卷曲蛋白受体 (Frizzled, FZD) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low density lipoprotein receptor related protein 5/6, LRP5/6) 特异性结合,激活胞内含有 PDZ 结构域的蓬乱蛋白 (dishevelled, Dsh) 和 Axin 蛋白,共同抑制 GSK3 活性,使得  $\beta$ -catenin 降解所依赖的复合体解体,使 GSK3 失去发挥功能的结构支持,间接阻碍 GSK3 的磷酸化活性;另一方面也使 GSK3 磷酸酶活性直接失活,最终导致  $\beta$ -catenin 在细胞质内积聚<sup>[8]</sup>。细胞质内不断累积的  $\beta$ -catenin 进入细胞核内与转录因子 T 细胞因子/淋巴增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 家族蛋白结合结合,启动转录过程,从而调节下游相关靶向基因如 c-myc、cyclin D 的表达,使得细胞从静止期进入增殖期,促进肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[7]</sup>。

### 1.2 Wnt-细胞极化通路

又称 Wnt/PCP (planar cell polarity, PCP) 通路,Wnt 和 FZD 直接结合,活化 Dsh 从而激活小三磷酸鸟苷酸酶及下游的 c-jun N 端激酶 (jun N-terminal kinase, JNK) 和 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (Rho-associated coil-coiled forming protein kinase, ROCK)<sup>[9]</sup>。该通路可调节细胞极性和迁徙,也参与细胞骨架重排,阶段性调控胚胎发育和原肠胚形成<sup>[10]</sup>。

### 1.3 Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 通路<sup>[9]</sup>

主要由 Wnt5A 和 Wnt11 激活卷曲蛋白受体后,通过聚体 G 蛋白介导升高细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的含量,从而激活钙调控依赖性激酶和蛋白质激酶 C (protein kinase C, PKC),活化 T 细胞核因子,激活靶基因,进一步影响细胞粘连和下游基因表达,该通路也参与肠胚形成<sup>[10]</sup>,并且可抑制经典信号通路<sup>[11]</sup>。

## 2 Wnt 信号通路对神经系统的影响

Wnt 信号通路在神经细胞的生长、增殖、迁移以及凋亡方面起重要作用<sup>[12]</sup>,其中研究最为广泛的是 Wnt/ $\beta$ -catenin。人体的各种干细胞中,Wnt 被证实是干细胞保持自我更新状态的关键因子,神经干细胞的 Wnt 蛋白参与成人脑组织的神经形成<sup>[12]</sup>。小鼠的动物实验证明 Wnt 基因的突变和敲除 Wnt1 基因导致中脑缺失<sup>[13]</sup>;在小鼠的室下区域发现 Wnt 能作用于神经前体细胞,继而影响神经细胞的生长,Wnt 信号通路的强化能增加新生神经元的数量<sup>[14]</sup>。体外研究表明 Wnt 信号通路同样影响海马神经突触传递和活动依赖性突触的可塑性<sup>[5]</sup>;在成人大脑中发现的 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路会影响维持和保护神经传递,抑制 Wnt 通路可能引起相关行为和认知疾病,例如抑郁和阿尔兹海默病<sup>[16]</sup>。

研究还证明,经典的 Wnt 信号通路与 Wnt5A 介导的非经典通路共同参与调控大脑皮层神经元的迁移和分化,前者可被后者所抑制,经典信号通路的抑制触发 Wnt5A 通路,从而继续促进神经元的发育分化,并且调控神经细胞的生长定位<sup>[17]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 的活化可调控神经细胞的放射状迁移,干扰干细胞的定向和形态变化并延缓细胞分化迁移。在胚胎干细胞向神经干细胞的分化过程中, $\beta$ -catenin 的抑制因子 Srfp2/3 可促进神经系统的发育成熟,过表达 Wnt 会抑制神经系统的发育<sup>[18]</sup>,继而抑制分化进程。

## 3 Wnt 信号通路与胶质瘤发生发展中的研究进展

胶质瘤是颅内肿瘤中发生率最高的原发性肿瘤,平均生存期 III 级为 36 ~ 41 个月,IV 级仅为 12 ~ 15 个月<sup>[19-20]</sup>,尽管近年来术前影像诊断、术中精确病灶切除辅以术后放化疗以及新兴的生物免疫治疗<sup>[21]</sup>,然而总的生存率并没有显著改善。因此研究胶质瘤的发生发展过程以及相关异常信号网络通路则为患者提供了一个新的治理策略,而 Wnt 信号通路在人体多种肿瘤中发挥重要作用,同样被证实出现在胶质瘤的发病机理中<sup>[22]</sup>,因此进一步

深入研究 Wnt 信号通路在胶质瘤肿瘤发生过程中的所起作用则显得相当重要。

Wnt 基因表达的分泌型蛋白,在胚胎发育中促进细胞增殖、分化和凋亡,在成人组织中不表达或者低表达;而在成人组织中的异常表达则会促进细胞恶性增殖和分化,调控肿瘤的发生发展<sup>[6-7]</sup>。术后胶质瘤的病理组织与正常脑组织对比研究发现 Wnt1 在胶质瘤中显著高表达,并且与细胞周期蛋白 D1 相关联,前者发生比率约为 11/1,后者约为 4/1,因此 Wnt1 可作为胶质瘤患者术后的评估因素之一<sup>[23]</sup>;同样 Wnt2 和 Wnt5A 被证实在胶质瘤细胞中高表达,体外实验下调 Wnt2 的表达会减弱 U251 细胞的增殖和侵袭能力并引起细胞凋亡<sup>[24]</sup>,而过表达 Wnt5A 引起胶质瘤细胞增殖,体内试验抑制 Wnt5A 能够减弱胶质瘤细胞的致瘤性转化<sup>[25]</sup>。另有研究同样证实异常活化 Wnt5A 通路导致炎症、纤维化变性、癌变<sup>[26]</sup>。因此胶质瘤的抗肿瘤药物或者疫苗等技术以之作为治疗胶质瘤的靶点。

在 Wnt 信号通路中, $\beta$ -catenin/TCF4 基因介导的蛋白表达在细胞周期中提高 G1/S 的转化从而刺激细胞增殖;并且稳定 Wnt 基因介导的蛋白则有助于有丝分裂中微管的排列和染色体分离<sup>[27]</sup>,因此可干扰细胞周期 G1/S 从而阻断胶质瘤的增殖。胶质瘤组织中的  $\beta$ -catenin/TCF4 的表达及其核内聚集均高于正常脑组织,并与胶质瘤的分级呈正相关<sup>[28]</sup>,而高表达的  $\beta$ -catenin 往往提示预后较差。而使用 Tcf4 siRNA 或阿司匹林降低  $\beta$ -catenin/TCF4 的活性可以使胶质瘤细胞停留在 G0/G1 周期,从而减缓侵袭并抑制皮下肿瘤生长<sup>[29]</sup>。

Wnt 蛋白的特异性受体 FZD 在人体中已发现 10 种,其中 FZD2、4、6、9 在胶质瘤中过表达<sup>[30]</sup>。FZD4 能通过调节 SNAI1 (zinc-finger transcription factor1) 来提高上皮间质转化,活化经典的 Wnt 信号通路使得胶质瘤干细胞获能从而更具侵袭性,这也许是胶质母细胞瘤容易复发的一个因素<sup>[31]</sup>;FZD9 的表达集中在微血管和未分化的星型胶质瘤细胞中,与其 WHO 分级正相关<sup>[32]</sup>。另有研究发现三聚体中的 LRP6 抗体能阻断 Wnt1 和 Wnt3a 介导的信号通路进而抑制 MMTV-Wnt1 和 MMTV-Wnt3 移植瘤的生长<sup>[33]</sup>,但 LRP5/6 在胶质瘤中的具体作用机理尚不明确,待进一步研究。

人体胶质瘤的病理研究发现,Wnt 信号通路的

抑制因子分泌型卷曲相关蛋白 1 (secreted frizzled related protein1, SFRP1) 普遍存在异常甲基化,而相应的生存期更短,这可能是因为异常甲基化的 SFRP 导致肿瘤信号通路上调从而促进肿瘤进展,因此 SFRP 可作为患者预后的潜在指标之一<sup>[34]</sup>。对比分析成人脑组织的胶质瘤干细胞和神经干细胞的基因表达,发现在 9 个胶质瘤细胞的培养中发现 6 个 Wnt 标志性的基因,其中 3 个基因 (SFRP1, SFRP4 和 FZD7) 的共同表达使得胶质瘤患者的中位生存期从 38 个月减少到 17 个月,抑制 SFRP1 可下调核  $\beta$ -catenin 的表达进而抑制细胞增殖,进一步揭示了 Wnt 通路的调控失衡<sup>[35]</sup>能导致胶质瘤的发病。

相比于正常脑组织,42 例胶质母细胞瘤中的 Axin 水平下调 31%,在标本中研究者观察到 69% Axin 存在细胞质中,远远高于仅存于细胞核及细胞质和核都有的 Axin 含量 (9.5%、21.4%)<sup>[36]</sup>,在 C6 星型胶质瘤细胞中,Axin 能通过部分活化 p53 通路来诱导细胞死亡,减缓细胞增殖;Axin 水平与星型细胞瘤分级及进展,Ki-67 阳性指数两者呈负相关<sup>[37]</sup>因此可将 Axin 作为判断术后预后的指标之一。同样的,GSK-3 $\beta$  的活性能诱导胶质母细胞瘤的细胞分化和促进增殖,而通过小 RNA 干扰 GSK-3 $\beta$  能抑制这种诱导分化<sup>[38]</sup>;而 APC 在胶质瘤中研究较少。因此,为了胶质瘤的治疗,需进一步研究清楚 Wnt 信号通路其它成分的作用。

#### 4 Wnt 信号通路在胶质瘤治疗领域的研究展望

目前胶质瘤仍是以手术治疗为主的综合治疗,而作为一线化疗药替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 因为胶质瘤的化学抵抗性而减少作用;TMZ 作为咪唑四嗪类衍生物的第二代烷化剂,其细胞毒性作用是使得 DNA 鸟嘌呤的 N7 和 O6 发生甲基化,DNA 复制失败导致细胞停滞在 G2/M 期,致使肿瘤细胞凋亡<sup>[39]</sup>;但肿瘤细胞可产生一种 DNA 修复酶 (O6-methylguanine-DNA-methyltransferase, MGMT),使得 DNA 甲基化损伤得以修复导致肿瘤细胞免受烷化剂损伤作用。最近的研究表明在肿瘤中 Wnt/ $\beta$ -catenin 可以调节 MGMT 基因的表达,而抑制该基因表达能降低肿瘤细胞的耐药性,体内实验同时揭示抑制 Wnt 信号通路可恢复肿瘤细胞对 TMZ 的敏感性<sup>[40]</sup>,这也为胶质瘤的化疗提供了一个新的治疗思路。在恶性胶质瘤中,Wnt 抑制因子 1 (Wnt inhibitory factor, WIF1) 的表达能削弱肿瘤细胞基质依

赖性和非依赖性增殖,过表达 WIF1 可诱导恶性肿瘤细胞产生剂量依赖性的类似敏感性的细胞,下调 WIF1 后在 75% 的胶质瘤细胞内发现异常的 Wnt 信号通路<sup>[41]</sup>,因此可能通过 WIF1 的表达使得肿瘤细胞转化成敏感型从而获得治疗。同样在胶质瘤细胞中发现 Wnt3A 是一种自分泌的介导蛋白,促使细胞增殖和化疗抵抗,下调 Wnt3A 信号通路能使得替莫唑胺对更多细胞产生化疗敏感<sup>[42]</sup>。同时在放疗治疗中,异常活化的 Wnt 通路可使得胶质瘤产生放疗抵抗<sup>[43]</sup>;同时,星形胶质细胞瘤可通过神经生长相关蛋白组装微管,致使微管依赖性的肿瘤细胞侵袭、生长和产生放疗抵抗,切断其微管间联系可减弱星形细胞瘤对放疗的抵抗<sup>[44]</sup>,而在胚胎中 Wnt 信号是微管组装和染色体分离的关键因子,因此可针对性地抑制 Wnt 通路来增强化疗效果<sup>[21]</sup>,这为胶质瘤的放疗提供一个新的研究方向。

近年来,由于基因组学和脑科学的蓬勃发展,在 Wnt 信号通路介导的胶质瘤领域里,miRNA 的研究也逐步开展。已证实 MiR-30a-5p 能抑制神经细胞粘连分子从而诱导 Wnt 通路提高肿瘤细胞侵袭能力<sup>[45]</sup>。miR-215 部分在胶质瘤患者的过表达,能活化  $\beta$ -catenin 进而诱导肿瘤形成,被认为是预后不良的指标之一<sup>[46]</sup>。miR-603 同样证实能抑制 WIF1 来促进胶质瘤的发生发展<sup>[47]</sup>。基因研究也为可不同的患者提供个性化的治疗方案。越来越多的研究表明 Wnt 信号通路在胶质瘤的发生、发展恶化过程中起着重要作用,并且显示出较大的临床潜力,虽然这些成果多还在基础领域,未转化为明显的临床效果,但随着研究的进一步进展,Wnt 信号通路的研究可能会给胶质瘤治疗带来重大改变。

#### 参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008 - 2012. *Neuro Oncol*, 2015, 17 (4): 1 - 62.
- [2] Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*, 2013, 310 (17): 1842 - 1850.
- [3] Sharma RP, Chopra VL. Effect of the Wingless (wg1) mutation on wing and haltere development in *Drosophila melanogaster*. *Dev Biol*, 1976, 48 (2): 461 - 465.
- [4] Nusse R, Harold E. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell*, 1982, 31 (1): 99 - 109.
- [5] Baker NE. Transcription of the segment-polarity gene wingless in the imaginal discs of *Drosophila* and the phenotype of a pupal-lethal wg mutation. *Development*, 1988, 102 (3): 489 - 497.
- [6] Hans Clevers. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in development and disease. *Cell*, 2006, 127: 469 - 480.
- [7] Yann Duchartre, Yong-Mi Kim, Michael Kahn. The Wnt signaling pathway in cancer. *Crit Rev Oncol/ Hematol*, 2015, (5): 1 - 9.
- [8] Prakash S, Swaminathan U.  $\beta$  catenin in health: A review. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2015, 19 (2): 230 - 238.
- [9] Kikuchi A, Yamamoto H, Kishida S. Multiplicity of the interactions of Wnt proteins and their receptors. *Cell Signal*, 2007, 19 (4): 659 - 671.
- [10] Veeman MT, Axelrod JD, Moon RT. A second canon: functions and mechanisms of  $\beta$ -catenin-independent Wnt signaling. *Dev Cell*, 2003, 5 (3): 367 - 377.
- [11] Lerner UH, Ohlsson C. The WNT system: background and its role in bone. *J Intern Med*, 2015, 277 (6): 630 - 649.
- [12] Bielen H, Houart C. The Wnt cries many: Wnt regulation of neurogenesis through tissue patterning, proliferation, and asymmetric cell division. *Dev Neurobiol*, 2014, 74 (8): 772 - 780.
- [13] Nusse R. Wnt signaling and stem cell control. *Cell Res*, 2008, 18 (5): 523 - 527.
- [14] Adachi K, Mirzadeh Z, Sakaguchi M, et al. Beta-catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone. *Stem Cells*, 2007, 25 (11): 2827 - 2836.
- [15] Cerpa W, Godoy JA, Alfaro I, et al. Wnt-7a modulates the synaptic vesicle cycle and synaptic transmission in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2008, 283 (9): 5918 - 5927.
- [16] Maguschak KA, Ressler KJ. A role for WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the neural mechanisms of behavior. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7 (4): 763 - 773.
- [17] Boitard M, Bocchi R, Egervari K, et al. Wnt signaling regulates multipolar-to-bipolar transition of migrating neurons in the cerebral cortex. *Cell Rep*, 2015, 10 (8): 1349 - 1361.
- [18] Van Camp JK, Beckers S, Zegers D, et al. Wnt signaling and the control of human stem cell fate. *Stem Cell Rev*, 2014, 10 (2): 207 - 229.
- [19] Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 2008, 62: 753 - 764.
- [20] Stern JJ, Raizer JJ. Chemotherapy in the treatment of malignant glioma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6: 755 - 767.

- [21] 赵晨辉,苗旺,李晋虎,胶质瘤免疫治疗的研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(4):389-392.
- [22] Pulvirenti T, Van Der Heijden M, Droms LA, et al. Dishevelled 2 signaling promotes self-renewal and tumorigenicity in human gliomas. *Cancer Res*, 2011, 71(23):7280-7290.
- [23] Liu C, Tu Y, Sun X, et al. Wnt/ $\beta$ -Catenin pathway in human glioma: expression pattern and clinical/prognostic correlations. *Clin Exp Med*, 2011, 11(2):105-112.
- [24] Pu P, Zhang Z, Kang C, et al. Downregulation of Wnt2 and  $\beta$ -catenin by siRNA suppresses malignant glioma cell growth. *Cancer Gene Ther*, 2009, 16(4):351-361.
- [25] Yu JM, Jun ES, Jung JS, et al. Role of Wnt5a in the proliferation of human glioblastoma cells. *Cancer Lett*, 2007, 257(2):172-181.
- [26] Kumawat K, Gosens R. WNT-5A: signaling and functions in health and disease. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(3):567-587.
- [27] Stolz A, Neufeld K, Ertych N, et al. Wnt-mediated protein stabilization ensures proper mitotic microtubule assembly and chromosome segregation. *EMBO Rep*, 2015, 16(4):490-499.
- [28] Zhang J, Huang K, Shi Z, et al. High  $\beta$ -catenin/Tcf-4 activity confers glioma progression via direct regulation of AKT2 gene expression. *Neurooncology*, 2011, 13(6):600-609.
- [29] Chen L, Huang K, Han L, et al.  $\beta$ -catenin/Tcf-4 complex transcriptionally regulates AKT1 in glioma. *International Journal of oncology*, 2011, 39(4):883-890.
- [30] Kamino M, Kishida M, Kibe T, et al. Wnt-5a signaling is correlated with infiltrative activity in human glioma by inducing cellular migration and MMP-2. *Cancer Science*, 2011, 102(3):540-548.
- [31] Jin X, Jeon H, Joo K, et al. Frizzled 4 regulates stemness and invasiveness of migrating glioma cells established by serial intracranial transplantation. *Cancer Research*, 2011, 71(8):3066-3075.
- [32] Zhang Z, Schittenhelm J, Guo K, et al. Upregulation of frizzled 9 in astrocytomas. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2006, 32(6):615-624.
- [33] Ettenberg S, Charlat O, Daley M, et al. Inhibition of tumorigenesis driven by different Wnt proteins requires blockade of distinct ligand-binding regions by LRP6 antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(35):15473-15478.
- [34] Majchrzak-Celinska A, Slocinska M, Barciszewska AM, et al. Wnt pathway antagonists, SFRP1, SFRP2, SOX17, and PPP2R2B, are methylated in gliomas and SFRP1 methylation predicts shorter survival. *J Appl Genet*. 2015, [Epub ahead of print].
- [35] Kierulf-Vieira KS, Sandberg CJ, Grieg Z, et al. Wnt inhibition is dysregulated in gliomas and its re-establishment inhibits proliferation and tumor sphere formation. *Exp Cell Res*, 2016, 340(1):53-61.
- [36] Pecina-Slaus N, Martic TN, Kokotovic T, et al. AXIN-1 protein expression and localization in glioblastoma. *Coll Antropol*, 2011, 35(Suppl 1):101-106.
- [37] Zhang LY, Ye J, Zhang F, et al. Axin induces cell death and reduces cell proliferation in astrocytoma by activating the p53 pathway. *Int J Oncol*, 2009, 35:25-32.
- [38] Li Y, Lu HM, Li G, et al. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  regulates astrocytic differentiation of U87-MG human glioblastoma cells. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31:355-360.
- [39] Mutter N, Stupp R. Temozolomide: a milestone in neuro-oncology and beyond? *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6(8):1187-204.
- [40] Wickstrom M, Dyberg C, Milosevic J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin pathway regulates MGMT gene expression in cancer and inhibition of Wnt signalling prevents chemoresistance. *Nat Commun*, 2015, 6:8904.
- [41] Lambiv WL, Vassallo I, Delorenzi M, et al. The Wnt inhibitory factor 1 (WIF1) is targeted in glioblastoma and has a tumor suppressing function potentially by induction of senescence. *Neurooncol*, 2011, 13(7):736-747.
- [42] Riganti C, Salaroglio IC, Caldera V, et al. Temozolomide downregulates P-glycoprotein expression in glioblastoma stem cells by interfering with the Wnt3a/glycogen synthase-3 kinase/ $\beta$ -catenin pathway. *Neurooncol*, 2013, 15(11):1502-1517.
- [43] Kim Y, Kim KH, Lee J, et al. Wnt activation is implicated in glioblastoma radioresistance. *Lab Invest*, 2012, 92(3):466-473.
- [44] Osswald M, Jung E, Sahm F, et al. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature*, 2015, 528(7580):93-98.
- [45] Wang Z, Dai X, Chen Y, et al. MiR-30a-5p is induced by Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and promotes glioma cell invasion by repressing NCAM. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(3):374-380.
- [46] ong YQ, Liu B, Zheng HY, et al. MiR-215 an activator of the CTNNBIP1/ $\beta$ -catenin pathway is a marker of poor prognosis in human glioma. *Oncotarget*, 2015, 6(28):25024-33.
- [47] Guo M, Zhang X, Wang G, et al. miR-603 promotes glioma cell growth via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by inhibiting WIF1 and CTNNBIP1. *Cancer Lett*, 2015, 360(1):76-86.