

Hedgehog 信号通路与肿瘤的关系

Correlation between Hedgehog signaling pathway and tumors

刘满华 综述 李舒 审校

辽宁医学院附属第一医院 消化内科, 辽宁锦州 121000

摘要: Hedgehog 信号通路是调节动物胚胎正常发育的经典信号通路之一, 主要由信号分子 HH、膜受体 Ptch、Smo 以及转录因子 Gli 等组成。近年来, 有关 Hedgehog 信号通路的研究取得了较大进展, 对其在肿瘤发生、发展中的作用有了新的认识, 并为肿瘤治疗提供了新的靶点。本文就 Hedgehog 信号通路的异常激活与肿瘤的关系作一综述。

关键词: Hedgehog 信号通路; 肿瘤; 综述

中图分类号: R 73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-1139(2012)04-0428-03

恶性肿瘤是危害人类健康最重要的疾病之一, 仅2008年全球恶性肿瘤的新发病例约1 270万, 而因恶性肿瘤死亡的患者约760万^[1]。到目前为止, 肿瘤的发病机制尚未完全清楚。近年来对 Hedgehog 信号通路的研究显示, Hedgehog 信号通路的异常激活与基底细胞癌、肺癌、前列腺癌和消化道肿瘤等多种肿瘤的形成有关。本文就 Hedgehog 信号通路的异常激活与肿瘤的关系作一综述。

1 Hedgehog 信号通路

Hedgehog(HH)基因, 于1980年由 Nusslein-Vollhard 和 Wieschaus 在研究果蝇的基因突变时发现^[2], 该基因突变导致果蝇幼虫体表出现许多刺突, 形似刺猬, 故名 Hedgehog。果蝇中只有一种 HH 基因, 而在脊椎动物中至少发现三种同源基因: Sonic hedgehog(SHH)、Indian hedgehog(IHH)和 Desert hedgehog(DHH), 分别编码三种相应的蛋白: SHH、IHH 和 DHH^[3]。由这三种 HH 的同源基因及下游的相关分子组成的 Hedgehog 信号通路, 在哺乳动物的胚胎发育和组织发生过程中, 影响着细胞间的识别、增殖及命运等众多生理过程。其中 SHH 对哺乳动物的乳腺、前列腺、肺、毛发和神经系统等多器官的发育起重要作用; IHH 主要在围着床期对子宫的着床起准备作用及调节软骨细胞的增殖; DHH 主要对生殖系统发育起作用。

由 HH 基因编码的 HH 蛋白是一种高度保守的分泌型糖蛋白, 属于细胞外配体, 由许多器官的分泌细胞分泌而成。HH 蛋白家族成员均由两个结构域组成: 氨基端结构域(HH-N)及羧基端结构域(HH-C), 其中 HH-N 有 HH 蛋白的信号活性, 而 HH-C 则具有自身蛋白水解酶活性及胆固醇转移酶功能。HH 前体蛋白在内质网中通过自身催化分裂成 HH-N 及 HH-C 两部分, 其中 HH-C 共价结合胆固醇分子, 并将其转移到 HH-N 的羧基端, 随后在酰基转移酶的作用下 HH-N 氨基端的半胱氨酸发生棕榈酰化, 只有通过这

些翻译后的修饰过程, HH 蛋白才能获得完全功能。HH 蛋白分泌后, 形成一个疏水基团向内集中的复合体, 使 HH 蛋白易与其他分子结合, 以便扩散。

Ptch 蛋白是12次跨膜蛋白, 是 HH 配体的受体。Ptch 在人类中有2个同源基因: Ptch1、Ptch2 基因, 分别编码 Ptch1、Ptch2 蛋白。Ptch1、Ptch2 蛋白均能与三种 HH 蛋白(SHH、IHH、DHH)结合, 并且亲和力相似, 其不同的结构区域差异主要位于 C 端。Ptch1 基因的表达受 Hedgehog 信号调控, 而 Ptch2 基因的表达可能与 Hedgehog 同步, 其转录不依赖于 Hedgehog 信号^[4]。

Smo 蛋白也是位于细胞膜上的跨膜蛋白, 由 Smo 基因编码的1 024个氨基酸组成, 对信号通路具有激活作用。Smo 蛋白有7个疏水跨膜区, 1个细胞外氨基端区域和1个细胞内羧基端区域^[5]。Smo 与 G 蛋白偶联受体有一些相似性, 并且与 Wnt 信号通路的 Frizzled 蛋白有很大的同源性。

Cubitus interruptus(Ci)是在果蝇中具有锌指结构的基因, 包括5个锌指结构。人类存在3个 Ci 的同源基因, 分别是 Gli1、Gli2 和 Gli3。Gli1 因证实与 Glioma 形成有关而首先被命名, 有激活功能。Gli2 表现为 HH 靶基因的激活与抑制子, 鼠 Gli2 突变导致流产及 HH 靶基因的下调, Gli2 的 C-端为功能激活区。Gli3 也可作为 HH 信号的激活子与抑制子, HH 信号靠调节下游的 Gli 转录因子控制靶基因的表达^[6]。Gli 蛋白为多功能转录因子, 活性受到精密调控^[6]。

HH 信号通路可简明表述为 HH-Ptch-Smo-Gli 信号轴。在没有 HH 存在时, Ptch 与 Smo 组成受体复合物, 抑制了 Smo 的信号活性。当 HH 与 Ptch 结合后, Ptch 对 Smo 的抑制被解除, Smo 被激活, 其功能被释放出来, 并将信号下传, 激活转录因子 Gli(Gli-1、Gli-2、Gli-3), 后者进入细胞核, 启动下游目的基因的表达^[7]。

2 Hedgehog 信号通路与肿瘤的形成

Hedgehog 信号通路与肿瘤的关系最早在 Glioma 中被证实, 其与脑部神经瘤的形成联系密切, 已被学者证实^[8]。现在发现, Hedgehog 信号通路异常与基底细胞癌、肺癌、前列腺癌和消化道肿瘤等多种肿瘤的形成有关。增加对 Hedgehog 信号通路的了解, 有助于更好地调控 Hedgehog 信

收稿日期: 2011-09-20

修回日期: 2011-10-31

基金项目: 辽宁省教育厅 2009 年度高等学校科研计划项目(2009A474)

作者简介: 刘满华, 女, 在读硕士。研究方向: 早期胃癌的诊断和治疗。Email: lmhcactus@163.com

通信作者: 李舒, 女, 主任医师, 硕士生导师。Email: 99.ls@163.com

号通路,并深入了解信号通路的异常激活与组织肿瘤之间的关系,从而对肿瘤的诊断和治疗提供更多的机遇。

2.1 Hedgehog信号通路与基底细胞癌(BCC) 已有大量研究表明,Hedgehog通路的信号失调与BCC的形成关系极为密切,痣样基底细胞癌综合征和部分散发性BCC已被证实是由于Hedgehog通路中基因突变造成Hedgehog信号的组成性活化^[9]。Ptc1的基因突变与基底细胞癌(BCC)的形成密切相关,现已证实发现,除了Ptc1的功能缺失性突变外,Smo的功能获得性突变也可以诱发人类基底细胞癌的发生,在家族性和散发性基底细胞癌中Ptc1和Smo的突变率分别为40%和20%^[10];另外,研究还发现几乎所有的基底细胞癌中都有Ptc1 mRNA、Gli1 mRNA以及Gli1蛋白水平的上调,证实人类基底细胞癌的发生与Hedgehog信号通路的异常激活密切相关。

2.2 Hedgehog信号通路与肺癌 肺癌可分为两大类:小细胞肺癌(SCLC),非小细胞肺癌(NSCLC)。Watkins等^[11]对小细胞肺癌(SCLC)组织进行免疫组化分析,10个标本中有5个表达SHH和Gli1。在对40例NSCLC进行检测后,9例检测出SHH表达,其中4例共表达Gli1。他们用7个SCLC细胞系和7个NSCLC细胞系在体外培养,发现这些肺癌肿瘤细胞系均表达SHH蛋白,重要的是7个SCLC中5个同时表达SHH和Gli1;但NSCLC中SHH和Ptc1表达下降,无Gli1表达,这些数据为SHH信号在肺癌中存在持续活性提供了证据,证实了Hedgehog信号通路对肺癌的形成有重要作用。

2.3 Hedgehog与前列腺癌 Sanchez等^[12]对239例前列腺癌、15例前列腺癌前癌变和135例前列腺良性病变检测,33%的肿瘤标本SHH高度表达(正常对照组<1%)。他们用RT-PCR对手术切除的肿瘤标本检测,发现标本中SHH、Ptc1、Gli1、Gli2和Gli3高度表达(从1.5-300倍不等)。在前列腺癌组织,SHH表达于肿瘤的上皮细胞,而Gli-1表达于肿瘤间质,两者在表达水平上的紧密联系揭示了上皮细胞层与间质层之间存在活跃的信号联系。说明来自前列腺上皮细胞的SHH信号作用于间质后能释放促进前列腺癌生长的信号^[13]。

2.4 Hedgehog与消化道肿瘤 Berman等^[14]将来源于食管、胃、胆、胰腺和结肠癌的细胞系进行培养,使用RT-PCR检测其SHH和IHH的mRNA水平,发现97%的细胞系同时表达两者的mRNA。Ptc1和Gli1作为SHH信号活性的指示,也同时在大多数的肿瘤细胞系中表达。虽然Ptc1不表达于结肠癌细胞系中,但这些不表达Ptc1的细胞系部分表达Gli1。

Ma等^[15]通过外科切除的56例标本发现,SHH及其靶点Gli-1在正常胃黏膜组织与胃癌组织有明显差异,在正常胃黏膜组织不表达或低表达,而在胃癌组织中高表达,而且SHH的表达与胃癌的分化呈负相关,癌细胞分化越低SHH表达越高。而低分化更倾向于侵袭与转移,这与侵袭阶段Ptc1及Gli-1的高表达结果一致。因此,SHH的活化是胃癌侵袭阶段的一个重要因素之一,它对维持侵袭阶段胃癌细胞的持续生长起着重要作用。

Yoshikawa等^[16]研究报道,96%结肠腺瘤、24%增生性息肉、23%高分化腺瘤和34%中分化腺瘤表达SHH,而30

例正常标本均不表达SHH,Ptc1和Smo的表达随着肿瘤进展而逐渐升高,说明SHH信号可能启动了结肠腺瘤的发生。2009年Varnat等^[17]克服了以往关于SHH在大肠癌中作用研究仅针对少数几种细胞系而非原代大肠癌细胞及SHH成员在单细胞中定位不明确的不足,首次证实SHH通路参与大肠癌肿瘤细胞的增殖过程,这为大肠癌提供了潜在的治疗靶点。

此外,国内外多项研究证明Hedgehog信号通路的异常激活还参与肝细胞癌^[18]、胰腺癌^[19]等消化道肿瘤的形成。

2.5 Hedgehog信号通路与其他肿瘤 Hedgehog信号通路还与许多其他肿瘤的发生、发展密切相关。Kubo通过对52例侵袭性乳腺癌标本中Hedgehog信号通路主要成员SHH、Ptc1和Gli1的表达状况进行免疫组化检测,发现在52例中有52、50和52例分别过表达SHH、Ptc1和Gli1,而在邻近正常乳腺上皮中并未检测到这些蛋白。同时又对4个乳腺癌细胞系进行了研究,结果发现在3个细胞系中有明显的Gli1阳性表达,并且Gli1的阳性比例与雌激素受体表达状况呈正相关^[20]。Zhao等^[21]对Hedgehog信号通路在肿瘤干细胞对粒细胞性白血病的维持进行研究,表明缺失Smo削弱了造血干细胞的更新和通过肿瘤蛋白BCR-ABL1减少诱发慢性粒细胞白血病。Nishimaki等^[22]在对人口腔鳞状细胞癌的研究中发现SHH蛋白有过度表达,并且通过体外实验证实了肿瘤的发生、发展与Hedgehog信号通路有密切关系。

3 结语

通过对肿瘤的多年研究,人们已经注意到一些肿瘤的生长与胚胎发育有着相似性,国内外学者正逐步扩大Hedgehog信号通路的研究范围,探索Hedgehog信号通路与人类肿瘤之间的关系。并且随着Hedgehog信号通路在肿瘤中研究的不断深入,Hedgehog信号通路的拮抗剂将逐渐成为肿瘤治疗的新靶点。阐明在肿瘤发生、发展过程中Hedgehog信号通路的作用,对肿瘤的诊断和治疗具有极其重要的意义。

参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127 (12): 2893-2917.
- 2 Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila [J]. Nature, 1980, 287 (5785): 795-801.
- 3 Van den Brink GR. Hedgehog signaling in development and homeostasis of the gastrointestinal tract [J]. Physiol Rev, 2007, 87 (4): 1343-1375.
- 4 Chen Y, Struhl G. Dual roles for patched in sequestering and transducing Hedgehog [J]. Cell, 1996, 87 (3): 553-563.
- 5 Clark AM, Garland KK, Russell LD. Desert hedgehog (Dhh) gene is required in the mouse testis for formation of adult-type Leydig cells and normal development of peritubular cells and seminiferous tubules [J]. Biol Reprod, 2000, 63 (6): 1825-1838.
- 6 Taipale J, Beachy PA. The hedgehog and Wnt signalling pathways in Cancer [J]. Nature, 2001, 411 (6835): 349-354.
- 7 Rubin LL, de Sauvage FJ. Targeting the hedgehog pathway in Cancer [J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5 (12): 1026-1033.

- 8 Kenney AM, Cole MD, Rowitch DH. Nmyc upregulation by sonic hedgehog signaling promotes proliferation in developing cerebellar granule neuron precursors [J]. *Development*, 2003, 130 (1): 15–28.
- 9 Roop D, Toftgård R. Hedgehog in Wntland [J]. *Nat Genet*, 2008, 40 (9): 1040–1041.
- 10 Lam CW, Xie J, To KF, et al. A frequent activated smoothed mutation in sporadic basal cell carcinomas [J]. *Oncogene*, 1999, 18 (3): 833–836.
- 11 Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, et al. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung Cancer [J]. *Nature*, 2003, 422 (6929): 313–317.
- 12 Sanchez P, Hernández AM, Stecca B, et al. Inhibition of prostate Cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG–GLII signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (34): 12561–12566.
- 13 Antón Aparicio LM, García Campelo R, Cassinello Espinosa J, et al. Prostate Cancer and hedgehog signalling pathway [J]. *Clin Transl Oncol*, 2007, 9 (7): 420–428.
- 14 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, et al. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours [J]. *Nature*, 2003, 425 (6960): 846–851.
- 15 Ma XL, Sun HJ, Wang YS, et al. Study of sonic hedgehog signaling pathway related molecules in gastric carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12 (25): 3965–3969.
- 16 Yoshikawa K, Shimada M, Miyamoto H, et al. Sonic hedgehog relates to colorectal carcinogenesis [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44 (11): 1113–1117.
- 17 Varnat F, Duquet A, Malerba M, et al. Human colon Cancer epithelial cells harbour active HEDGEHOG–GLI signalling that is essential for tumour growth, recurrence, metastasis and stem cell survival and expansion [J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1 (6–7): 338–351.
- 18 Kim Y, Yoon JW, Xiao X, et al. Selective down-regulation of glioma-associated oncogene 2 inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (8): 3583–3593.
- 19 Bailey JM, Mohr AM, Hollingsworth MA. Sonic hedgehog paracrine signaling regulates metastasis and lymphangiogenesis in pancreatic Cancer [J]. *Oncogene*, 2009, 28 (40): 3513–3525.
- 20 Kubo M, Nakamura M, Tasaki A, et al. Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast Cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (17): 6071–6074.
- 21 Zhao C, Chen A, Jamieson CH, et al. Hedgehog signalling is essential for maintenance of Cancer stem cells in myeloid leukaemia [J]. *Nature*, 2009, 458 (7239): 776–779.
- 22 Nishimaki H, Kasai K, Kozaki K, et al. A role of activated Sonic hedgehog signaling for the cellular proliferation of oral squamous cell carcinoma cell line [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314 (2): 313–320.