

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.04.019

· 综述 ·

## Hedgehog 信号通路与肿瘤

### Hedgehog signal pathway and tumor

黄高翔 综述; 卢建 审阅(第二军医大学病理生理学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** Hedgehog(Hh)信号通路可以调控细胞的增殖、迁移和分化等许多过程,并且在胚胎发育时期起重要作用。根据Hh信号通路激活后是否依赖Gli蛋白发挥生物学效应,可分为经典的Hh/Gli信号通路和非经典的Hh信号通路。其中,非经典的Hh信号通路可通过小G蛋白Rho家族信号和钙离子依赖的信号通路调控细胞骨架形态、细胞增殖、凋亡及迁移;经典与非经典的Hh信号通路形成相互联系的信号通路网络介导Hh信号的功能。Hh信号通路的异常持续的激活是许多肿瘤发生、发展的原因之一,Hh信号通路还与肿瘤干细胞的调控、肿瘤血管形成和肿瘤的侵袭转移密切相关,对Hh信号通路的深入研究有利于以Hh信号通路蛋白为靶点的抗肿瘤药物的研发与应用。

**[关键词]** Hedgehog; Gli; 信号通路; 肿瘤

**[中图分类号]** R730.2; Q71

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2013)04-0493-05

自从1980年科学家首次报道在果蝇中发现Hedgehog(Hh)信号通路以来,迄今已发现该通路调控细胞的增殖、迁移、分化和组织形成等过程,在多细胞动物的胚胎发育中起关键性作用。在成体组织中,Hh信号通路的活化在干细胞的调控、组织损伤修复、血管再生等方面也发挥着重要的功能。该通路蛋白发生突变可引起多种先天畸形,如前脑无裂畸形、Pallister-Hall综合征、Greig cephalopolysyndactyly综合征、Rubinstein-Taybi综合征和Carpenter综合征<sup>[1]</sup>。通路的异常活化还可导致人类肿瘤的发生、发展,已经证实皮肤基底细胞癌和成髓细胞瘤中的几种亚型与Hh通路的异常活化相关。本文重点讨论脊椎动物中Hh信号通路的组成及其与肿瘤的关系。

### 1 Hedgehog 信号转导通路

脊椎动物中Hh通路的配体Hh蛋白家族属于高度保守的分泌性糖蛋白分子,首先在胞内合成约45 000 Da的前体蛋白,经过剪切、N端胆固醇修饰和C端棕榈酰化等过程形成有活性的约19 000 Da的蛋白分子,以旁分泌或自分泌形式发挥生物学效应<sup>[2-3]</sup>。已发现有Sonic Hedgehog(SHH)、Indian Hedgehog(IHH)和Desert Hedgehog(DHH)三种Hh蛋白,氨基酸序列具有60%左右的同源性。Hh的受体Patched(Ptc)是12次穿膜蛋白,哺乳动物中有两种Ptc:Ptc1和Ptc2。此外脊椎动物中还存在能与Hh结合的共受体(co-receptor)Cdo、Boc和Gas1,它们与Ptc一起形成受体复合物,共同传递Hh信

号<sup>[4]</sup>。而Hhip蛋白(Hedgehog-interacting protein)因可与受体竞争性结合Hh,起负调控Hh信号的作用<sup>[5]</sup>。Hh与受体结合后,除能激活经典的Hh/Gli信号通路外,还能激活两种非经典的Hh信号通路,它们与经典通路组成了Hh信号通路网络,共同介导Hh的功能。

#### 1.1 经典的Hh/Gli信号通路

Gli蛋白家族是经典的Hh/Gli通路下游具有锌指结构的转录因子,哺乳动物中Gli蛋白家族有Gli1、Gli2和Gli3三种形式。除了锌指结构外,Gli2和Gli3同时含有N端的转录抑制区和C端的转录激活区。目前认为,Gli2是Hh信号调节的主要转录激活子(Gli-A),可以启动Hh信号通路下游靶基因的转录,而Gli3是Hh信号调节的主要转录抑制子(Gli-R),Hh信号最终通过影响Gli-A和Gli-R之间的平衡起作用<sup>[6]</sup>。与Gli2、Gli3不同的是,Gli1含有C端的转录激活区,但缺少N端的转录抑制区,因而只具有转录激活作用。Gli1基因是Hh通路重要的靶基因,激活的Hh通路可以上调Gli1的表达,因此Gli1上调是该通路激活的重要标志。Gli蛋白

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 30971157)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30971157)

**[作者简介]** 黄高翔(1987-),男,黑龙江省齐齐哈尔市人,硕士生,主要从事内分泌相关肿瘤的基础研究。E-mail: gaoliangsoaring@163.com

**[通信作者]** 卢建(Lu Jian, correspondence author), E-mail: lujian326@163.com

家族除了受到 Hh 信号调节外,其活性还受到翻译后修饰、乙酰化、磷酸化、SUMO 化等过程影响。三种 Gli 蛋白在转录水平表达情况、蛋白的稳定性和翻译后修饰等过程中共同决定了组成性以及 Hh 刺激后 Hh 通路靶基因的表达。

在未结合 Hh 信号状态下, Gli 蛋白被限制在由 Kif7、SUFU、CK1、PKA 与 GSK3 $\beta$  组成的微管相连复合物中, Gli 蛋白(主要是 Gli3 蛋白)被复合物中的激酶 PKA、GSK3 $\beta$  和 CK1 磷酸化后,为接头蛋白  $\beta$ -TrCP 提供了结合位点,形成 Gli/ $\beta$ -TrCP 复合物,该复合物经泛素蛋白酶体途径剪切掉 C 端的转录激活区域,形成具有转录抑制作用的形式(Gli-R)。Gli-R 进入核中,结合到 Hh 靶基因启动子上起抑制基因转录的作用。SUFU(suppressor of fused)是负向调节 Hh 信号通路作用的蛋白,可以与三种 Gli 蛋白结合,通过将 Gli 限制在胞质中及促进 Gli-R 形成从而调节 Gli-A 和 Gli-R 比例。

目前已证实大多数脊椎动物中 Hh 信号通路级联反应需要细胞的初级纤毛结构<sup>[7]</sup>。如图 1 所示,在未结合 Hh 信号状态下,受体 Ptch 定位于初级纤毛,抑制位于胞内囊泡上的 Smoothed(Smo)蛋白向初级纤毛的移位和积聚,起到抑制 Smo 激活的作用。Smo 具有 7 次穿膜结构,属于 G 偶联受体家族,能特异性地偶联抑制性三聚体 G 蛋白(Gi),从而调节 Hh 信号转导。当 Hh 与受体复合物(Ptc 和 Cdo、Boc、Gas1)结合后发生内化, Ptch 脱离纤毛,形成内体并随后降解,从而解除了对 Smo 的抑制,使得 Smo 蛋白从胞内小泡上移进入初级纤毛顶端胞膜上,并被 PKA、CK1 $\alpha$  和 G 蛋白偶联受体激酶 2(GRK2)等磷酸化而激活,在此过程中招募的  $\beta$ -arrestin(Arrb2)蛋白有利于 Smo 蛋白沿着初级纤毛的微管向顶端移动。激活的 Smo 与 SUFU-Gli-Kif7 复合物作用释放出 Gli 蛋白, Gli 蛋白 C 端的转录激活区域部分水解过程被阻断,使得全长的 Gli(主要是 Gli2)在核中聚集,转为较强的转录活性形式(Gli-A),从而促进 Hh 信号靶基因的转录。已证实经典的 Hh/Gli 信号通路的靶基因有 *FoxA2*、*FoxF1*、*Myf5*、*Bcl2*、*Nmyc* 和 *Igfbp3* 等,它们可介导该通路的效应。此外,作为 Hh 通路组成部分的 *Gli1*、*Ptch1*、*Hhip* 也是该通路的靶基因。由此该通路能够上调 *Gli1* 起正反馈作用,上调 *Ptch1*、*Hhip* 起负反馈作用。

## 1.2 非经典的 Hedgehog 信号通路

可以分为 I 型(不依赖 Smo 蛋白)和 II 型(依赖 Smo 蛋白不依赖 Gli 蛋白)两种信号模式。

### 1.2.1 I 型非经典的 Hedgehog 信号通路 已证

明 Hh 与其受体 Ptc1 结合后,还能通过不依赖于 Smo 蛋白和 Gli 蛋白的方式调节细胞存活和增殖。研究<sup>[8]</sup>表明,在内皮细胞中,三种 Hh 分子都可以结合受体 Ptc1 产生抗凋亡效应, Smo 的抑制剂不能阻断该效应,同时 Smo 过表达及其激动剂均不能产生该效应,并且不依赖 Gli 的转录活性,表明 Hh 的这种作用依赖受体 Ptc1,但是并不 Smo 蛋白与其下游的 Gli 蛋白。已有的研究结果显示<sup>[9]</sup>, Ptc1 受体 C 末端含有能被 caspase 剪切的基序,被 caspase-3 剪切后暴露出致凋亡的功能域。而当 Hh 结合 Ptc1 后,可干扰 Ptc1 与促凋亡复合物的作用,产生抗细胞凋亡效应<sup>[10]</sup>。

I 型非经典的 Hh 信号通路还能通过调节细胞周期蛋白 Cyclin B1 在细胞内的定位发挥对细胞周期的调控作用。在 Hh 未结合 Ptc 的情况下, Ptc 与 Cyclin B1 结合将 Cyclin B1 限制在胞质内,使其不能入核促进细胞有丝分裂过程,因此可抑制细胞增殖。配体 Hh 与 Ptc 结合后导致受体构象改变,使 Cyclin B1 得以进入胞核发挥促进细胞增殖的作用。

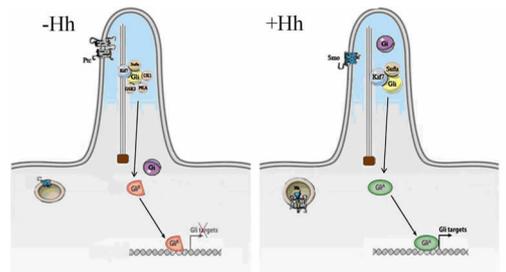


图 1 脊椎动物中经典的 Hh/Gli 信号转导通路

1.2.2 II 型非经典的 Hedgehog 信号通路 该通路依赖 Smo,但不依赖 Gli,可通过激活小 G 蛋白 Rho 家族成员,如 RhoA 和 Rac1,调节多种细胞的肌动蛋白细胞骨架,进而调节细胞的运动和迁移。已证明内皮细胞中三种 Hh 分子都能以依赖 Smo 的方式通过活化 RhoA 促进肌动蛋白应力纤维和微管形成<sup>[8]</sup>。Smo 蛋白激活小 G 蛋白 Rho 和 Rac1 的机制因细胞不同而异。在成纤维细胞中,SHH 信号促进细胞迁移,该过程与激活的 Smo 通过抑制性的三聚体 G 蛋白(Gi)进而激活 RhoA 和 Rac1 有关<sup>[11]</sup>。Sasaki<sup>[12]</sup>等发现,SHH 刺激可以增加海马神经元树突棘的数目,进一步的机制研究表明,未激活的 Smo 蛋白通过与 Rac 鸟嘌呤核苷酸交换因子( GEF)和 T 淋巴瘤侵袭和转移蛋白 1(T-lymphoma invasion and metastasis 1, Tiam1)结合形成复合物,从而抑制了

Rac1 的激活。一旦 SHH 与受体结合,活化 Smo 蛋白后,Smo/Tiam1 复合物便发生解离,接着 Tiam1 激活 Rac1。该应答反应时程很短且检测不到 Gli 蛋白的转录活性。此外,在胚胎发育阶段连合轴突从神经管向前延伸并跨过神经底板的过程中,SHH 作为一种趋化因子参与此过程。体外培养的连合轴突在数分钟内暴露于 SHH 信号便向 SHH 信号方向延伸,此应答时程很短,需要 Smo 蛋白的存在,但不依赖 Gli 蛋白的转录调节。实验<sup>[13]</sup>表明,SHH 可以依赖 Smo 蛋白的方式快速 Src 激酶家族成员 Src 和 Fyn 磷酸化。应用 Src 抑制剂可以完全阻断 SHH 信号诱导的连合轴突延伸。

最近研究<sup>[14]</sup>还显示,Hh 信号可能通过钙离子依赖的信号通路调控神经元及神经前体细胞的某些生理过程,如增殖、分化、凋亡及迁移。SHH 信号能够在神经管外植体中以剂量依赖性的方式提高 Ca<sup>2+</sup> 浓度峰值。用 Smo 蛋白拮抗剂或者 Gi 蛋白的抑制剂 PTX 预处理,可减弱 Hh 信号对钙的这种效应,表明该过程依赖 Smo 蛋白和 Gi 的激活。Smo 蛋白可通过激活 Gi 蛋白,激活 PLC- $\gamma$ ,产生 IP<sub>3</sub>,后者与内质网上作为其受体的 Ca<sup>2+</sup> 通道结合并导致其开放,使内质网内的 Ca<sup>2+</sup> 快速释放到胞质,导致胞质 Ca<sup>2+</sup> 浓度迅速提高(钙瞬变)。

## 2 Hedgehog 信号通路与肿瘤的关系

Hh 通路在肿瘤发生、发展中作用的研究要追溯到 Johnson 等<sup>[15]</sup>发现在人类染色体 9q22 上 *PTCH1* 基因发生功能缺失突变是引起痣样基底细胞癌综合症(nevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS)的潜在病因。NBCCS 是常染色体遗传疾病,可导致皮肤发生基底细胞癌。对偶发基底细胞癌患者的研究发现,其 *PTCH1* 基因发生功能缺失突变的频率很高,也发现部分患者的 *SMO* 基因发生功能获得性突变<sup>[16]</sup>。Aszterbaum 等<sup>[17]</sup>发现,Ptch1<sup>+/-</sup>杂合子小鼠表现出很多人类 NBCCS 的表型,如成髓细胞瘤和横纹肌肉瘤,其皮肤受到紫外线或者离子辐射后容易发生类似人类基底细胞癌的病变,而临床流行病学资料发现基底细胞癌的患者其病变多发生于紫外射线暴露处的皮肤,与上述研究一致。Robarge 等<sup>[18]</sup>利用 Ptch<sup>+/-</sup>杂合子小鼠来源的同种异体肿瘤移植模型,给予一种人工合成的 SMO 抑制剂 vismodegib,发现其成髓细胞瘤的病变显著改善。已有较多的研究表明,Hh 通路的成分发生突变使该通路异常活化,从而导致人类多种肿瘤的发

生、发展(表 1)。

表 1 Hedgehog 通路异常与人类肿瘤之间的关系

| 基因           | 突变类型  | 肿瘤类型        |
|--------------|-------|-------------|
| <i>PTCH1</i> | 功能缺失性 | 基底细胞癌       |
|              |       | 成髓细胞瘤       |
|              |       | 横纹肌肉瘤       |
| <i>SMO</i>   | 功能获得性 | 基底细胞癌       |
|              |       | 成髓细胞瘤       |
| <i>SUFU</i>  | 功能缺失性 | 成髓细胞瘤       |
|              |       | 前列腺癌        |
|              |       | 横纹肌肉瘤       |
| <i>REN</i>   | 功能缺失性 | 成髓细胞瘤       |
|              |       | <i>Gli1</i> |
| <i>Gli1</i>  | 扩增    | 胶质细胞瘤       |
|              |       | 成髓细胞瘤       |
|              |       | 横纹肌肉瘤       |
|              |       | 转位          |
| <i>Gli2</i>  | 错义突变  | 乳腺癌         |
|              |       | 胰腺癌         |
|              |       | 鳞状细胞癌       |
| <i>Gli3</i>  | 错义突变  | 成髓细胞瘤       |
|              |       | 结直肠癌        |
|              |       | 胰腺癌         |

目前已提出异常的 Hh 信号通路可以通过四种作用模式导致肿瘤的发生、发展:(1)肿瘤细胞内 Hh 信号通路组成成分如 *PTCH1* 和 *SUFU* 发生功能缺失性突变,或 Smo 发生功能获得性突变使该通路在不依赖配体 Hh 的情况下异常持续活化。(2)肿瘤细胞自身合成 Hh 配体,以自分泌方式激活肿瘤细胞内 Hh 信号通路。(3)肿瘤细胞自身产生 Hh 配体,以旁分泌方式激活肿瘤微环境中的免疫细胞、基质细胞内的 Hh 信号通路,通过分泌某些因子从而影响肿瘤的进展。(4)肿瘤微环境中的免疫细胞或基质细胞产生 Hh 配体,以旁分泌的方式激活肿瘤细胞内的 Hh 信号通路,使肿瘤细胞分泌某些因子作用于相邻的免疫细胞或基质细胞,从而维持它们产生 Hh 配体以及分泌促进肿瘤进展的因子。

### 2.1 Hedgehog 通路与肿瘤血管新生

Hh 信号通路与肿瘤的血管形成密切相关。许多研究表明,肿瘤的基质细胞或内皮细胞中 Hh 通

路异常活化,使促血管新生的因子表达增加。如Chen等<sup>[19]</sup>在结直肠癌小鼠模型中发现,基质细胞中异常活化的Hh通路使VEGF-A表达增加。Nakamura等<sup>[20]</sup>在胰腺导管腺癌小鼠模型中发现,SHH信号使骨髓来源的细胞中血管生成素Ang-1和胰岛素样生长因子IGF-1表达增加,从而促进血管新生。Olsen等<sup>[21]</sup>发现,前列腺癌和肺癌小鼠模型的内皮细胞中作为Hh通路负调控子的Hhip表达明显降低,导致Hh通路异常活化,从而促进肿瘤血管内皮细胞的增殖。Harris等<sup>[22]</sup>发现,在乳腺癌细胞中过表达SHH信号蛋白后,Gli1使具有促血管生成作用的CYR61(cysteine-rich angiogenic inducer 61)表达增加,抑制CYR61的表达后,肿瘤通过血路的侵袭转移能力减弱。

## 2.2 Hedgehog 通路与肿瘤干细胞的调控

肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是指肿瘤组织里一小群表达正常组织干细胞标志物、具有自我更新能力和更多分化潜能的细胞,将其移植到另一个宿主后可以再生出具有不均一性的肿瘤。先后在血液系统肿瘤和实体肿瘤如乳腺癌,胰腺癌和结肠癌中证实了肿瘤干细胞的存在。许多研究表明,Hh通路对于肿瘤干细胞生长具有重要作用。Bar等<sup>[23]</sup>在进行成胶质细胞瘤异种移植小鼠实验时发现,用Hh通路抑制剂cyclopamine处理肿瘤干细胞,再将其注射到裸鼠颅内,可明显抑制肿瘤形成。Po和Zbinden等<sup>[24-25]</sup>分别发现,成髓细胞瘤和多形性成胶质细胞瘤的肿瘤干细胞中,Hh通路异常活化使维持干细胞特性的关键基因*Nanog*基因表达增加。Clement等<sup>[26]</sup>发现,Hh/Gli信号通路调节胶质细胞瘤CD133<sup>+</sup>肿瘤干细胞的*Nanog*和*Notch1*等基因表达,用cyclopamine处理CD133<sup>+</sup>肿瘤干细胞后,小鼠移植瘤体积明显减小。另外,在对许多肿瘤如髓性白血病、多发性骨髓瘤和乳腺癌的肿瘤干细胞特性的维持中,Hh信号通路的活化都是必要的。

## 2.3 Hedgehog 通路与肿瘤的侵袭转移

肿瘤的侵袭转移与上皮向间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)密切相关。EMT的发生使上皮细胞之间的紧密连接消失、上皮细胞腔面和基底面的极性消失,并可使上皮细胞获得运动和转移能力。已证明TGF- $\beta$ 、Wnt、Notch和Hh通路能影响EMT过程。Xu等<sup>[27]</sup>在研究胰腺癌时发现,SHH/Gli信号通路能通过影响包括TGF $\beta$ 、Ras、Wnt、生长因子、PI3K/AKT、整合素、S100A4等多种信号通路的成分来促进EMT的过程。Yoo等<sup>[28]</sup>发现,小鼠胃癌移植瘤模型中肿瘤肺部转移增加与

SHH信号激活PI3K/Akt通路导致EMT和MMP-9的活化有关。

## 2.4 Hh/Gli 通路与其他肿瘤相关信号通路的关系

在上皮细胞恶性转化和肿瘤进展过程中,常发现Hh通路的异常激活伴随着其他致癌事件的发生,如原癌基因*K-Ras*激活突变、抑癌基因*p53*的失活突变等。Carrière<sup>[29]</sup>等发现,在胰腺导管腺癌小鼠模型中,胰腺导管上皮细胞*K-Ras*突变后通过下游的Raf/MEK/MAPK信号通路增强了Gli蛋白的转录活性,使Gli1表达增加,突变的*K-Ras*可以与持续激活的Hh通路协同作用促进肿瘤发生发展。另外,Kasai等<sup>[30]</sup>研究表明,突变的*K-Ras*能够增强SCL/TAL1 interrupting locus(SIL)与SUFU蛋白的结合,从而减弱SUFU蛋白对Gli蛋白转录活性的抑制作用。Abe等<sup>[31]</sup>发现在人乳腺癌细胞系中,Hh通路可以激活human double minute 2(Mdm2)蛋白,从而使P53的降解增多,抑癌作用减弱。

## 3 结 语

Hh信号通路是经典的胚胎发育期起作用的通路,胚胎发育后期此通路逐渐关闭。在出生后组织器官中也发现了Hh通路的重新激活,除了参与干细胞调控、组织损伤修复外,其他作用还不十分明确。Hedgehog通路的异常活化是许多肿瘤发生、发展的原因之一,许多针对该通路靶点的抗肿瘤药物目前正在临床试验中。自从1996年许多研究证实了*PTCHI*基因突变在遗传性基底细胞癌发生中的重要作用,Genentech公司便开始致力于研发Hh和Smo的抑制剂应用于肿瘤治疗中,如Hh小分子抑制剂vismodegib(同时也是Smo抑制剂)在II期临床试验中,局部进展和远处转移的基底细胞癌患者对该药物的响应率分别达到约43%和30%,中位生存期由过去的8个月提高到约9.5个月,且最近被美国FDA批准成为第一个应用于治疗进展性基底细胞癌的药物<sup>[32]</sup>。对于Hh非经典通路的深入研究则有助于认识整个Hh信号通路网络,更清楚地认识由于异常的Hh通路导致疾病发生的机制。

## [参 考 文 献]

- [1] Cohen MM, Jr. Hedgehog signaling update [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(8): 1875-1914.
- [2] Porter JA, Young KE, Beachy PA. Cholesterol modification of hedgehog signaling proteins in animal development [J]. *Science*, 1996, 274(5285): 255-259.
- [3] Pepinsky RB, Zeng C, Wen D, et al. Identification of a palmitic acid-modified form of human Sonic hedgehog [J]. *J Biol Chem*,

- 1998, 273( 22 ): 14037-14045.
- [ 4 ] Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy [ J ]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30( 6 ): 303-312.
- [ 5 ] Chuang PT, McMahon AP. Vertebrate Hedgehog signalling modulated by induction of a Hedgehog-binding protein [ J ]. *Nature*, 1999, 397( 6720 ): 617-621.
- [ 6 ] Hui CC, Angers S. Gli proteins in development and disease [ J ]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 513-537.
- [ 7 ] Oro AE. The primary cilia, a Rab-1d transit system for hedgehog signaling [ J ]. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19( 6 ): 691-696.
- [ 8 ] Chinchilla P, Xiao L, Kazanietz MG, et al. Hedgehog proteins activate pro-angiogenic responses in endothelial cells through non-canonical signaling pathways [ J ]. *Cell Cycle*, 2010, 9( 3 ): 570-579.
- [ 9 ] Kagawa H, Shino Y, Kobayashi D, et al. A novel signaling pathway mediated by the nuclear targeting of C-terminal fragments of mammalian Patched 1 [ J ]. *PLoS One*, 2011, 6( 4 ): e18638.
- [ 10 ] Mille F, Thibert C, Fombonne J, et al. The Patched dependence receptor triggers apoptosis through a DRAL-caspase-9 complex [ J ]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11( 6 ): 739-746.
- [ 11 ] Polizio AH, Chinchilla P, Chen X, et al. Heterotrimeric Gi proteins link Hedgehog signaling to activation of Rho small GTPases to promote fibroblast migration [ J ]. *J Biol Chem*, 2011, 286( 22 ): 19589-19596.
- [ 12 ] Sasaki N, Kurisu J, Kengaku M. Sonic hedgehog signaling regulates actin cytoskeleton via Tiam1-Rac1 cascade during spine formation [ J ]. *Mol Cell Neurosci*, 2010, 45( 4 ): 335-344.
- [ 13 ] Nybakken K, Vokes SA, Lin TY, et al. A genome-wide RNA interference screen in *Drosophila melanogaster* cells for new components of the Hh signaling pathway [ J ]. *Nat Genet*, 2005, 37( 12 ): 1323-1332.
- [ 14 ] Belgacem YH, Borodinsky LN. Sonic hedgehog signaling is decoded by calcium spike activity in the developing spinal cord [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108( 11 ): 4482-4487.
- [ 15 ] Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome [ J ]. *Science*, 1996, 272( 5268 ): 1668-1671.
- [ 16 ] Xie J, Murone M, Luoh SM, et al. Activating Smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma [ J ]. *Nature*, 1998, 391( 6662 ): 90-92.
- [ 17 ] Aszterbaum M, Epstein J, Oro A, et al. Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice [ J ]. *Nat Med*, 1999, 5( 11 ): 1285-1291.
- [ 18 ] Robarge KD, Brunton SA, Castaneda GM, et al. GDC-0449: A potent inhibitor of the hedgehog pathway [ J ]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19( 19 ): 5576-5581.
- [ 19 ] Chen W, Tang T, Eastham-Anderson J, et al. Canonical hedgehog signaling augments tumor angiogenesis by induction of VEGF-A in stromal perivascular cells [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108( 23 ): 9589-9594.
- [ 20 ] Nakamura K, Sasajima J, Mizukami Y, et al. Hedgehog promotes neovascularization in pancreatic cancers by regulating Ang-1 and IGF-1 expression in bone-marrow derived pro-angiogenic cells [ J ]. *PLoS One*, 2010, 5( 1 ): e8824.
- [ 21 ] Olsen CL, Hsu PP, Glienke J, et al. Hedgehog-interacting protein is highly expressed in endothelial cells but down-regulated during angiogenesis and in several human tumors [ J ]. *BMC Cancer*, 2004, 4: 43.
- [ 22 ] Harris LG, Pannell LK, Singh S, et al. Increased vascularity and spontaneous metastasis of breast cancer by hedgehog signaling mediated upregulation of *cyr61* [ J ]. *Oncogene*, 2012, 31( 28 ): 3370-3380.
- [ 23 ] Bar EE, Chaudhry A, Lin A, et al. Cycloamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma [ J ]. *Stem Cells*, 2007, 25( 10 ): 2524-2533.
- [ 24 ] Po A, Ferretti E, Miele E, et al. Hedgehog controls neural stem cells through p53-independent regulation of Nanog [ J ]. *EMBO J*, 2010, 29( 15 ): 2646-2658.
- [ 25 ] Zbinden M, Duquet A, Lorente-Trigos A, et al. NANOG regulates glioma stem cells and is essential in vivo acting in a cross-functional network with GLI1 and p53 [ J ]. *EMBO J*, 2010, 29( 15 ): 2659-2674.
- [ 26 ] Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, et al. HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity [ J ]. *Curr Biol*, 2007, 17( 2 ): 165-172.
- [ 27 ] Xu X, Zhou Y, Xie C, et al. Genome-wide screening reveals an EMT molecular network mediated by Sonic hedgehog-Gli1 signaling in pancreatic cancer cells [ J ]. *PLoS One*, 2012, 7( 8 ): e43119.
- [ 28 ] Yoo YA, Kang MH, Lee HJ, et al. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT, and MMP-9 pathway in gastric cancer [ J ]. *Cancer Res*, 2011, 71( 22 ): 7061-7070.
- [ 29 ] Carrière C, Seeley ES, Goetze T, et al. The Nestin progenitor lineage is the compartment of origin for pancreatic intraepithelial neoplasia [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104( 11 ): 4437-4442.
- [ 30 ] Kasai K, Inaguma S, Yoneyama A, et al. SCL/TAL1 interrupting locus derepresses GLI1 from the negative control of suppressor-offused in pancreatic cancer cell [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68( 19 ): 7723-7729.
- [ 31 ] Abe Y, Oda-Sato E, Tobiume K, et al. Hedgehog signaling overrides p53-mediated tumor suppression by activating Mdm2 [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105( 12 ): 4838-4843.
- [ 32 ] Guha M. Hedgehog inhibitor gets landmark skin cancer approval, but questions remain for wider potential [ J ]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11( 4 ): 257-258.

[ 收稿日期 ] 2013 - 03 - 05

[ 修回日期 ] 2013 - 05 - 20

[ 本文编辑 ] 黄静怡