

文章编号: 1004-0374(2009)01-0116-06

Hedgehog 信号通路在肿瘤中作用的研究进展

李晓伟, 刘炳亚*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所, 上海200025)

摘要: 癌的发生是一个多因素多步骤的过程, 同时伴随着一系列致癌因素所导致的基因突变, 以及某些信号通路的异常激活。hedgehog (HH) 信号通路参与了正常的胚胎发育过程以及组织的创伤与修复, 特别是干细胞的自我更新, 但它的异常激活却在多种人类恶性肿瘤中有发生。本文集中介绍 HH 在癌的发生、增殖、浸润及转移中所起的重要作用, 通过对其致癌机制的综述, 阐明它将可能成为一个有效治疗靶点, 从而为肿瘤的防治提供了更多机遇。

关键词: hedgehog 信号通路; PTCH; SMO; Gli; 肿瘤

中图分类号: R73-36 **文献标识码:** A

The proceeding of the hedgehog signaling pathway in tumor

LI Xiao-wei, LIU Bing-ya*

(Shanghai Institute of Digestive Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: Carcinogenesis is a complicated multistep process, with a series of genetic mutations caused by carcinogenic agents, and the dysfunction of some signaling pathways, such as hedgehog signaling pathway (HH). HH is involved in the processes of normal embryonic pattern formation and tissue injury and repair, especially it plays a critical role in the stem cell self-renewal. But the abnormal activation of HH can commonly be observed in many human malignant tumors. Here we will focus on its crucial role in the formation, generation, infiltration and metastasis of carcinoma, and deeply discuss the mechanism of its carcinogenesis.

Key words: hedgehog signaling pathway; PTCH; SMO; Gli; carcinoma

就全球而言, 恶性肿瘤仍然是危害人类健康的最主要疾病之一, 全球每年恶性肿瘤新发病例约 1 090 万, 而每年因恶性肿瘤而死亡的患者约 670 万^[1]。癌的确切发病机制到目前尚未清楚, 但可以肯定其形成是一个多因素, 多步骤的过程。它涉及到一系列原癌基因异常的激活以及抑癌基因突变导致的失活, 进而引起一些信号传导通路的异常。特别是最近通过对 hedgehog (HH) 信号通路的研究, 显示 HH 信号通路异常活化在许多肿瘤包括基底细胞癌、乳腺癌、前列腺癌和一些消化系统恶性肿瘤的发生发展过程都起了重要作用。同时 HH 作为潜在治疗靶点为癌症治疗提供一个新机遇^[2], 本文就 HH 在癌症研究中进展作一综述。

1 hedgehog 信号通路的概况

hedgehog 基因最早在果蝇中发现, HH 通路是一个进化保守的信号通路, 在从低等动物(果蝇)到高等动物(人类)中普遍存在。在果蝇中存在 desert hedgehog (DHH); 而脊椎动物则具有 indian hedgehog (IHH) 和 sonic hedgehog (SHH) 两种形式^[3]。HH 蛋白为疏水性分泌型蛋白, 正常的 HH 信号通路参与了昆虫胚胎体节形成和附肢发生, 同时在哺乳动物神经管分化过程中也发挥了关键作用。Lavine 和 Omitz^[4]称 HH 信号通路与血管侧枝的生成和血管增粗

收稿日期: 2008-06-12; 修回日期: 2008-10-30

基金项目: “863” 重大专项: (2006AA02A301)

* 通讯作者: Liubyrj@yahoo.com.cn

等有关, SHH 还可以通过微粒(MPs)的转运来介导内皮细胞释放 NO, 从而修复内皮损伤^[5]。

HH 信号通路持续异常激活具有致癌作用。特别是新近研究较热的HH信号通路参与了干细胞的自我更新, 在组织的损伤与修复中发挥着开启正常干细胞自我更新的功能, 但过度激活却可诱使正常干细胞转化成癌干细胞, 最终导致癌的发生^[6]。肿瘤形成过程中HH信号通路异常的激活和作用方式有三种模式: 其一, 由编码下游膜受体信号分子的PTCH基因(PTCH于脊椎动物, Ptc于果蝇)发生突变失活, 或者编码信号转导分子的SMO基因(SMO于脊椎动物, Smo于果蝇)以及转录因子的Gli基因(Gli于脊椎动物, Ci于果蝇)发生突变激活, 从而导致HH信号通路的异常活化; 其二, 自分泌形式, 即一部分肿瘤细胞或肿瘤干细胞自身分泌HH蛋白并作用于自身的PTCH受体, 从而引起通路活化; 其三, 旁分泌模式, 肿瘤细胞自身分泌HH配体到周围的间质细胞, 间质细胞被激活, 进而分泌一系列细胞生长因子来支持肿瘤细胞的生长^[2]。

HH信号通路成员包括hedgehog、PTCH、SMO、FU、SUFU和Gli等, 而这些组件的突变往往会导致HH通路异常活化。不过在有HH通路被激活的肿瘤中, 约有一半并没有发现这些成员的突变, 因而推测HH通路的激活还有其他调控机制。

2 HH信号通路的构成

HH信号通路主要包括HH配体蛋白, 以及12次跨膜的膜结合受体PTCH蛋白家族和7次跨膜信号转导蛋白SMO家族; 参与HH信号转导的胞浆蛋白主要包括一个由Fused(Fu)、Fu抑制物(SuFu)、类运动蛋白Costa-2(Cos2)和转录因子Gli/Gi所共同构成的复合物。HH信号通路所激活的基因包括: PTCH、HH、WNT家族和TGF β 家族, 以及果蝇中Ptc、Wingless(Wg)和Decapentaplegic(Dpp), 还可诱导与细胞增殖相关的基因表达, 如MYC、cyclinC和cyclinD。HH、WNT、Hox和Notch信号通路之间存在着一系列复杂的交叉联系, 可能共同导致某些疾病发生^[7]。

2.1 信号起始蛋白HH HH信号传导通路级联反应起始自HH蛋白, 其属于分泌型信号蛋白。它直接通过浓度依赖的方式分泌, 而细胞外的扩散需要经过翻译后修饰, 即首先在C末端结构域控制下发生蛋白的自我水解, 随后在形成的含有N末端片断(N-HH)的半胱氨酸残基发生棕榈酰化, N-HH片断的C末端进行一次胆固醇甾体化修饰, HH蛋白即可被

活化, 作为启动信号^[8]。随后在DISP协助下离开原分泌该信号蛋白的细胞, 作用于受体PTCH蛋白。但最近研究发现还存在interference hedgehog(iHog)^[9], 可能位于PTCH的上游位置。N-HH作用的发挥还需要与PTCH和BOC或CDO(果蝇iHog的同系物)形成一个三元复合物形式^[10], 具体机制还不清楚。

2.2 感受器蛋白PTCH^[11] PTCH家族由Patched基因编码, 定位于9号染色体长臂22区, 包括至少23个外显子, 大约长50kb。Patched为抑癌基因, 它的突变可导致典型的基底细胞癌综合征(Gorlin's syndrome)、成神经管细胞瘤、食管鳞状细胞癌、鳞状(上皮)细胞癌^[12,13]。Patched编码一个含有1447aa的12次跨膜糖蛋白, 该蛋白是HH分子的膜受体, 也可称为感受器蛋白。它包括PTCH1和PTCH2两种亚型, 这两种亚型有73%的相似性, 但跨膜结构域上存在差异^[14]。PTCH2对胚胎的发育并不是必要的, 但是, 缺乏会导致多种肿瘤发生。N-HH作用的发挥主要是通过PTCH1。PTCH是通过影响HH信号通路中另一个跨膜蛋白SMO的稳定性, 进而使信号传递中断, 而HH与PTCH的结合可以使PTCH快速内化和分解, 进而解除对SMO的抑制。

2.3 信号开关蛋白SMO SMO基因属于原癌基因, 其编码SMO蛋白负责HH信号的转导。SMO是一个7次跨膜的膜蛋白, 这一结构使SMO偶联一个异源三聚体G蛋白^[15]。当不存在HH蛋白时, SMO的活性受到PTCH的抑制。之所以称其信号开关蛋白是因为SMO控制着下游转录因子GLI/Gli的活化状态。果蝇中Smo可以通过Cos2直接招募胞质复合物Cos2/Ci/Fu, 进而影响这一复合物活性^[16]。以前报道称, 基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)中SMO基因突变可以导致HH信号通路通过一种非配体依赖的方式激活, 但在消化系统(结肠、胃、胰腺和胆管)的癌细胞中却没有发现这种由于SMO突变所引起的HH信号通路激活^[17], 因此推测可能存在其他一些机制调控着HH通路的活化。另外有研究表明, HH信号通路小分子抑制剂环王巴明的作用靶点为SMO蛋白^[18]。

2.4 路由器蛋白Cos2及信号调节蛋白Fu/SuFu HH信号由SMO到Gli的转导是由HH信号复合物(HSC)来完成, HSC包括驱动蛋白相关的微管连接蛋白Cos2、激酶Fu, 它们可以通过蛋白激酶A(PKA)、

casein kinase I α (CKI α)、glycogen synthase kinase-3 β (GSK3 β) 使锌指样转录因子 Ci/Gli 磷酸化。Cos2 含有一个约 320aa 构成的运动结构域, 这一结构域可以结合并水解 ATP, 同时连接到微管蛋白^[19]。有证据表明, HH 信号的传递可能直接从 Smo 到 Cos2, 这两者之间的相互作用已经被鉴定出来^[20]。另一个在 HH 信号通路中关键的正性作用成员是色氨酸-苏氨酸 (Ser-Thr) 蛋白激酶 Fu。它包括两个结构域, N 末段催化结构域 (Fu-KIN) 和 C 末段调节结构域 (Fu-REG), 而且从果蝇到哺乳动物只有氨基端的激酶结构域才保持保守。Fu 可发生自身磷酸化, 并能结合 Cos2 使之发生磷酸化。Malpel 等^[16]发现 Fu 蛋白的作用类似开关, 它可以直接结合 Smo 蛋白胞质区末端的 59 个氨基酸, 从而对 HH 信号通路进行负性调节。SuFu 含有 PEST 结构域, 除了调节 Ci 的亚细胞分布, 在哺乳动物中随 Gli 一同进入细胞核, 同时体外试验证明其有助于 Gli 与 DNA 相关位点的结合。但还有研究提出 Ci 可以携带 Su (fu) 定位于一个多聚化的 DNA 结合位点^[21]。

2.5 效应器蛋白 Gli/Ci Gli 基因编码 HH 通路的效应器蛋白 Gli 家族, Gli 在中枢神经系统发育中起关键作用, 该家族有三个成员 (Gli1、Gli2 和 Gli3), 其结合 DNA 的结构域中含有较多的半胱氨酸和组氨酸区, 可以弯曲与一个锌离子络合成锌指结构。小鼠的遗传学模型证明 Gli2 和 Gli3 可能作为 HH 信号主要的靶点, 这些蛋白可以激活转录, 同时蛋白发生降解成转录抑制形式。Gli2 是很强的基因激活物, 而 Gli3 则显示出较强的抑制性^[22]。Ci 蛋白可以分为转录抑制和激活两种形式, 其抑制形式为 CiR, 分子量约 75kDa, 它保留了锌指结构域, 来介导与特异性的 DNA 结合, 但是缺少了一个细胞核锚定序列; 而全长为 155kDa 的形式, 则存在于非脊椎动物细胞的胞浆之中, 其可以进入胞核, 发挥着转录启动因子的作用, 使 HH 靶基因表达。

3 HH 通路信号传递过程

HH 信号分子首先作用于受体蛋白 PTCH 家族, PTCH 为抑癌基因, 当不存在 HH 蛋白时, Patched 受体家族 (PTCH1 和 PTCH2) 通过抑制 7 次跨膜蛋白 Smo 的活性, 从而阻断了信号传递^[23]。随着 HH 分子的出现, 这种阻断被解除, 进而 Smo 蛋白激活。这一解抑制确切的机制仍不清楚。

Smo 的激活进而引起一系列下游信号传递事件, 最终引起锌指样转录因子 Gli 活化。目前认为

有两种机制: 其一, Smo 的激活可以导致 Gli 降解复合物解离, 由于 Smo 未被激活之前可诱导 CKI α 、GSK3 β 和 PKA 构成一个复合物^[24]。这一复合物参与了 Gli 家族 (Gli1, Gli2 和 Gli3) 的磷酸化, 随后磷酸化的 Gli 可被降解成两个片断。而活化的 Smo 可通过 STK36 色氨酸激酶来抑制 Gli 的降解, 全长的 Gli 具有转录因子的活性, 可进入细胞核内与特定的启动子序列结合并启动靶基因转录。其二, 在研究果蝇模型时发现, 当没有 HH 信号存在时, 由 Ci、Cos2、Fu、SuFu 所组成的四聚体复合物通过 Cos2 固定于微管, Cos2 可以促进 Ci 蛋白水解, 产生分子量为 75kDa 片断的 Ci 转录抑制形式 (Rep-Ci), 这一过程需要 Ci 发生磷酸化, 然后 Rep-Ci 被转运进入细胞核抑制靶基因的转录。而 HH 的出现可使该四聚体复合物从微管上分离开来, 同时通过去磷酸化的过程抑制了 Ci 的降解, 分子量为 155kDa 的 Ci (Act-Ci) 结合于 SuFu, 作为转录因子进入细胞核促进相关基因的转录^[19]。对于某些基因如 decapentaplegic (dpp), 只要没有 Rep-Ci 的存在, 其就可以转录。但对于 HH 通路所激活的其他一些基因, 例如 ptc 则不仅需要消除 Rep-Ci, 而且还要有全长的转录启动因子 Act-Ci, 才能够启动转录^[11]。

4 HH 信号通路在癌发生、发展中的作用

HH 信号通路最初的功能是胚胎发育的组织者, 随后人们的研究又揭示了 HH 在多种肿瘤的发生、分化、侵袭和转移中起关键性作用。最初研究 HH 信号通路与癌之间的联系是 Gorlin's syndrome, 这种综合征伴随着 PTCH 基因的突变, 并且增加了 BCC^[25]、成神经管细胞瘤和横纹肌肉瘤的发病率。散发的 BCC 患者大都存在特征性跨膜蛋白受体 PTCH 基因的突变, 这一突变同样存在于某些家族性痣样 BCC 患者^[26]。在 BCC 新近的研究中, 人们又发现转录因子 SOX9 可能是 SHH 信号通路下游所调控的一个靶基因, 且 SOX9 参与了某些皮肤癌发生^[27]。

Gorlin's syndrome 是由于 HH 信号通路的配体 PTCH 发生突变失活而导致, 但在消化系肿瘤则表现为 HH 通路构成组分异常表达^[28]。Ma 等^[29]报道了对 99 例原发胃癌的研究, 结果显示 63 例有 PTCH1 和 Gli1 基因表达的上调。Ohta 等^[30]通过对 5 种胃癌细胞系的试验发现, 过表达 SHH 导致了 HH 信号通路的持续异常激活, 而该通路可以通过 Gli1 来下调周期素依赖性蛋白激酶抑制物 (P21/CIP1), 且 P21/

CIP1 是 P53 非依赖型的,从而加速肿瘤细胞生长。HH 信号通路参与多种消化系统癌的转移, Yoo 等^[31]在胃癌中对这一转移机制进行了深入的研究, 阐明 SHH 所介导的促进胃癌细胞侵袭和转移能力是通过 TGF- β 激活 ALK5-Smad3 (activin receptor-like kinase 5-Smad 3) 这一途径来发挥作用的。同时, 在胃癌的研究还发现 HH 与另一姊妹信号通路 WNT 存在着紧密的联系。SHH 可能通过 Gli1 诱导分泌型卷曲相关蛋白(SFRP1)来抑制 WNT 信号通路。而由于慢性炎症和老化过程所累积的 SFRP1 启动子区 CpG 岛的超甲基化所致的 SFRP1 失活, 可能会解除 SHH 对经典的 WNT 信号通路的抑制, 从而可能诱发包括胃癌和结直肠癌的产生^[32, 33]。

Huang 等^[34]检测了 SHH、PTCH1 和 Gli1 在 115 例肝细胞癌(HCCs)和 44 例癌旁组织标本中的表达情况, 发现约有 60% 的 HCCs 存在 SHH 的表达, 而 PTCH1 和 Gli1 的表达也超过了 50%。大部分胰腺癌同样存在着 HH 信号通路的异常活化, 通过对基因工程得到的胰腺癌小鼠模型进行分析后, Feldmann 等^[35]发现阻断 HH 信号通路可延长转基因小鼠的中位生存期, 体外试验的数据表明 HH 通路活化可能部分是通过 Kras 原癌基因发挥作用。一直以来 Gli 都作为 HH 通路的下游基因参与肿瘤发生, 最近在胰腺癌的研究表明 RAS 和 TGF- β 通路同样可以调控 Gli 的功能, 表明 Gli 可能在一个网状信号系统中作为一个共同效应基因而发挥作用^[36]。

虽然有相当多的研究表明 HH 通路的异常活化在许多消化系统恶性肿瘤里存在, 但在结肠癌细胞系的研究却发现很多 HH 通路的关键分子并没有检测到表达, 表明在结肠癌细胞系中没有 HH 通路普遍激活^[37]。这表明 HH 通路所激活的一些靶基因可能同样被其他通路所调控。这为人们更加深刻地理解细胞内信号转导的复杂性和网络性提供了依据。

通过对脑肿瘤中分离出来的具有高成瘤性细胞亚群进行分析后, 人们发现这些脑瘤细胞中存在有 Hedgehog、WNT、Notch 和 TGF- β /BMP 通路的异常活化^[38]。而对成神经管细胞瘤、恶性胶质瘤和神经细胞瘤细胞系和肿瘤标本行普通和定量 RT-PCR 检测 HH 信号通路组成分子后, Shahi 等^[39]发现 PTCH 在肿瘤细胞系中表达低于正常对照, Gli1 正好相反, 而 SMO 和 Gli3 表达成相关性且高于正常, 这一结果证实成神经管细胞瘤、恶性胶质瘤均存在 HH 信号通路较高水平的活化, 而成神经细胞瘤中

活化程度较低。

HH 信号通路的异常活化在乳腺癌中同样发挥着重要作用, Koga 等^[40]的研究发现在乳腺癌组织中雌激素受体 ER α (estrogen receptor α) 和 SHH 的表达存在正相关, ER α 可通过诱导 SHH 来调节 HH 信号通路, 从而促进乳腺癌的发展。并且在乳腺原位导管癌向侵袭性癌转变过程中 hedgehog 和 TGF β 等相互作用, 共同参与了分子水平的调节^[41]。

HH 信号通路的激活对于前列腺上皮的再生是必要的, 而持续的活化则使前列腺祖细胞发生转化并致癌。Xie^[42]的研究证明, HH 信号通路的过度活化普遍存在于进展期和转移性前列腺癌。有报道称在前列腺癌转移灶中 HH 通路的表达显著的高于原发灶, HH 通路的配体 SMO 在良性的前列腺上皮细胞中并没有检测到表达^[23]。

5 HH 信号通路在癌治疗方面的进展

目前, 人们对癌肿的治疗主要还是以手术切除为主, 但现在包括小分子靶向生物药物在内的新治疗方法, 越来越受到关注。而 HH 通路在癌症治疗中有潜在的作用。其中 Gli 分子可能是几种信号通路所共同整合交织的平台, 包括 RAS^[43]、TGF β ^[44]、WNT 和 HH。因而设计针对 Gli 这一转录因子的特异性靶向药物可能会成为未来抗癌药物研究的新方向^[45]。

进展期胃癌可供选择的治疗方案有限, 近年来新的分子靶向类药物, 如西妥昔单抗和贝伐单抗显示出一定的效果。现在人们把思路投向了信号传导通路, 而 HH 通路调节了胃黏膜生长并在胃癌发生中发挥着重要作用, 因此针对 HH 信号通路的相关药物可能成为新型并且有效的方法^[46]。研究发现, 一种 HH 信号通路的阻断剂——环王巴明, 可以特异结合并抑制该通路的成员 SMO, 在体外试验中抑制了胃癌细胞的生长^[47]。在外套细胞淋巴瘤(MCL)的研究中, 利用反义寡核苷酸下调 Gli 表达后, MCL 的增殖被抑制并且对化疗药物的敏感性增加, cyclin D1 和 BCL2 同样也发生了转录水平的下降, 可见 SHH-Gli 这一信号途径同样可以应用于 MCL 的治疗^[48]。

HH 通路的研究已经涉及到了 microRNA 调节领域。Friggi-Grelin 等^[49]报道, 在果蝇中可以通过 microRNA 群来调低 HH 通路的负性调节因子 Smo、Cos2、Fu 来激活通路, 可能在人类也存在类似的机制。以上综述显示 HH 信号通路可能成为一个恶

性肿瘤治疗的有意义的药物靶点。目前针对 HH 信号通路在肿瘤中作用的研究还不是很深入, 下一步我们将针对 HH 在肿瘤侵袭和转移中的功能以及与其他信号通路 notch、WNT 和 TGF- β 的联系方面做进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2):74-108
- [2] Rubin LL, De Sauvage FJ. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nature*, 2006, 5(12):1026-33
- [3] Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev*, 2001, 15(23):3059-87
- [4] Lavine KJ, Omitz DM. Rebuilding the coronary vasculature: hedgehog as a new candidate for pharmacologic revascularization. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17(3):77-83
- [5] Agouni A, Mostefai HA, Porro C, et al. Sonic hedgehog carried by microparticles corrects endothelial injury through nitric oxide release. *FASEB J*, 2007, 11, 21(11):2735-41
- [6] Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature*, 2004, 432(7015):324-31
- [7] Sengupta A, Banerjee D, Chandra S, et al. Deregulation and cross talk among Sonic hedgehog, Wnt, Hox and Notch signaling in chronic myeloid leukemia progression. *Leukemia*, 2007, 21(5):949-55
- [8] Gallet A, Rodriguez R, Ruel L, et al. Cholesterol modification of hedgehog is required for trafficking and movement, revealing an asymmetric cellular response to hedgehog. *Dev Cell*, 2003, 4(2):191-204
- [9] McLellan JS, Yao SQ, Zheng XY, et al. Structure of a heparin-dependent complex of Hedgehog and Ihog. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 14, 103(46):17208-13
- [10] Yao S, Lum L, Beachy P. The Ihog cell-surface proteins bind Hedgehog and mediate pathway activation. *Cell*, 2006, 125(125):343-57
- [11] Lum L, Beachy PA. The hedgehog response network: sensors, switches, and routers. *Science*, 2004, 304(5678):1755-9
- [12] Kansal A, Brueton L, Lahiri A, et al. Hypoplastic thumb in Gorlin's syndrome. *J Plast, Reconstr Aesthet Surg*, 2007, 60(4):440-2
- [13] Lindström E, Shimokawa T, Toftgård R, et al. PTCH mutations: distribution and analyses. *Hum Mutat*, 2006, 27(3):215-9
- [14] Lee Y, Miller HL, Russell HR. Patched2 modulates tumorigenesis in Patched1 heterozygous mice. *Cancer Res*, 2006, 66(14):6964-71
- [15] Riobo NA, Manning DR. Pathways of signal transduction employed by vertebrate Hedgehogs. *Biochem J*, 2007, 403(3):369-79
- [16] Malpel S, Claret S, Sanial M, et al. The last 59 amino acids of Smoothed cytoplasmic tail directly bind the protein kinase Fused and negatively regulate the Hedgehog pathway. *Dev Biol*, 2007, 303(1):121-33
- [17] Guleng B, Tateishi K, Ohta M, et al. Smoothed gene mutations found in digestive cancer have no aberrant Hedgehog signaling activity. *J Gastroenterol*, 2006, 41(12):1238-9
- [18] King RW. Roughing up smoothed: chemical modulators of Hedgehog signaling. *J Biol*, 2002, 1(2):8
- [19] Cohen MM Jr. The hedgehog signaling network. *Am J Med Genet A*, 2003, 123(1):5-28
- [20] Lum L, Zhang C, Oh S, et al. Hedgehog signal transduction via smoothed association with a cytoplasmic complex scaffolded by the atypical kinesin, Costal-2. *Mol Cell*, 2003, 12(5):1261-74
- [21] Sisson BE, Ziegenhorn SL, Hobmgren RA, et al. Regulation of Ci and Su(fu) nuclear import in *Drosophila*. *Dev Biol*, 2006, 294(1):258-70
- [22] Osterlund T, Kogerman P. Hedgehog signalling: how to get from Smo to Ci and Gli. *Trends Cell Biol*, 2006, 16(4):176-80
- [23] Karhadkar SS, Bova GS, Abdallah N, et al. Hedgehog signaling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis. *Nature*, 2004, 431(7009):707-12
- [24] Katoh Y, Katoh M. Hedgehog signaling pathway and gastrointestinal stem cell signaling network. *Int J Mol Med*, 2006, 18(6):1019-23
- [25] Oro AE, Higgins KM, Hu ZL, et al. Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog. *Science*, 1997, 276(5313):817-21
- [26] Lupi O. Correlations between the sonic hedgehog pathway and basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*, 2007, 46(11):1113-7
- [27] Vidal VP, Ortonne N, Schedl A. SOX9 expression is a general marker of basal cell carcinoma and adnexal-related neoplasms. *J Cutan Pathol*, 2008, 35(4):373-9
- [28] Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, et al. Widespread requirement for hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature*, 2003, 425(6960):780-2
- [29] Ma XL, Chen K, Huang SH, et al. Frequent activation of the hedgehog pathway in advanced gastric adenocarcinomas. *Carcinogenesis*, 2005, 26:1698-705
- [30] Ohta M, Tateishi K, Kanai F, et al. p53-independent negative regulation of p21/cyclin-dependent kinase-interacting protein 1 by the sonic hedgehog-glioma-associated oncogene 1 pathway in gastric carcinoma cells. *Cancer Res*, 2005, 65(23):10822-9
- [31] Yoo YA, Kang MH, Kim JS, et al. Sonic hedgehog signaling promotes motility and invasiveness of gastric cancer cells through TGF- β -mediated activation of the ALK5-Smad 3 pathway. *Carcinogenesis*, 2008, 29(3):480-90
- [32] He J, Sheng T, Stelzer AA, et al. Suppressing WNT signaling by the hedgehog pathway through sFRP-1. *J Biol Chem*, 2006, 281(47):35598-602
- [33] Katoh Y, Katoh M. WNT antagonist, SFRP1, is hedgehog signaling target. *Int J Mol Med*, 2006, 17(1):171-5
- [34] Huang SH, He J, Zhang XL, et al. Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas. *Carcinogenesis*, 2006, 27(7):1334-40
- [35] Feldmann G, Habbe N, Dhara S, et al. Hedgehog inhibition

- prolongs survival in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer. *Gut*, 2008, 57(10):1420-30
- [36] Fernández-Zapico ME. Primers on molecular pathways GLI: more than just hedgehog? *Pancreatology*, 2008, 8(3): 227-9
- [37] Chatel G, Ganef C, Boussif N, et al. Hedgehog signaling pathway is inactive in colorectal cancer cell lines. *Int J Cancer*, 2007, 121(12):2622-7
- [38] Clark PA, Treisman DM, Ebben J, et al. Developmental signaling pathways in brain tumor-derived stem-like cells. *Dev Dyn*, 2007, 236(12):3297-308
- [39] Shahi MH, Lorente A, Castresana JS. Hedgehog signalling in medulloblastoma, glioblastoma and neuroblastoma. *Oncol Rep*, 2008, 19(3):681-8
- [40] Koga K, Nakamura M, Nakashima H, et al. Novel link between estrogen receptor α and hedgehog pathway in breast cancer. *Anticancer Res*, 2008, 28(2A):731-40
- [41] Hu M, Yao J, Carroll DK, et al. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Cancer Cell*, 2008, 13(5):394-406
- [42] Xie J. Hedgehog signaling in prostate cancer. *Future Oncol*, 2005, 1(3):331-8
- [43] Stecca B, Mas C, Clement V, et al. Melanomas require HEDGEHOG-GLI signaling regulated by interactions between GLI1 and the RAS-MEK/AKT pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(14):5895-900
- [44] Dennler S, André J, Alexaki I, et al. Induction of sonic hedgehog mediators by transforming growth factor- β : Smad3-dependent activation of Gli2 and Gli1 expression *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res*, 2007, 67(14):6981-6
- [45] Lauth M, Toftgård R. Non-canonical activation of GLI transcription factors: implications for targeted anti-cancer therapy. *Cell Cycle*, 2007, 6(20):2458-63
- [46] Abad A. New drugs in the treatment of gastric tumors. *Clin Transl Oncol*, 2008, 10(5):256-61
- [47] Yanai K, Naqai S, Wada J, et al. Hedgehog signaling pathway is a possible therapeutic target for gastric cancer. *J Surg Oncol*, 2007, 95(1):55-62
- [48] Hegde GV, Munger CM, Emanuel K, et al. Targeting of sonic hedgehog-GLI signaling: a potential strategy to improve therapy for mantle cell lymphoma. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(6):1450-60
- [49] Friggi-Grelin F, Lavenant-Staccini L, Therond P. Control of antagonistic components of the hedgehog signaling pathway by microRNAs in *Drosophila*. *Genetics*, 2008, 179(1):429-39