

Sonic hedgehog 信号通路在胃癌中的研究进展

何 艳 凌 晖

摘 要 Shh(Sonic hedgehog)作为最重要的 Hh 同源基因产物,它的异常激活与胃癌的发生、发展关系密切成为近年研究热点。经典的 Shh 信号通路是由 Shh 配体、Ptc1 和 Smo 组成的受体复合物以及下游转录因子 Gli 蛋白(Gli1、Gli2、Gli3)组成。研究发现相比正常组织,胃癌组织中 Shh 的表达都有不同程度的升高,且升高程度与胃癌的发展转移呈正相关,本文就 Shh 信号通路

与胃癌的研究进展做一综述。

关键词 胃癌 Shh 信号通路 研究进展

[中图分类号] R735 **[文献标识码]** A

过去 50 年里,尽管在诊断技术上取得了很大的进展,世界大多数地区胃癌的发病率和病死率已显著减少,但大部分胃癌患者的预后依旧很差,在世界范围内,每年胃癌新发病例约 98 万人,男性胃癌病死率位于癌症死亡原因第 2 位,女性则为第 4 位^[1]。因此胃癌仍是严重威胁人类健康的疾病。近年来研究发现 Shh(Sonic hedgehog, Shh)信号通路不仅在胚胎发育、细胞增殖等过程中起着十分重要的作用,而且异常活化的 Shh 通路能够激活癌基因,与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。在对胃癌与 Shh 信号通路关系的研究中,与正常组织相比,胃癌组织 Shh 的表达都有不同程度的升高,且升高程度与胃癌的发展转移甚至预后皆呈正相关,因此了解 Shh 信号通路

与胃癌的关系能够为胃癌的发生分子机制提供新的思路,也为胃癌的治疗提供新的方向。

一、Shh 来源及其信号机制

Hedgehog(Hh)信号通路在胚胎发育过程中不仅对各种组织生长和发育起着重要作用,也是维持成人组织稳态必不可少的一个重要的信号通路。Hedgehog 基因是 Nüsslein-Volhard 和 Wieschaus 在 1980 年发现,因其形似刺猬而得名,是一种分节的极性基因^[2]。Hedgehog 家族基因编码的是一种十分保守的具有分泌作用的糖蛋白,在细胞间起着信号传递作用。研究发现果蝇只存在一种 Hh 基因,而在哺乳动物种内 hedgehog 存在 3 种同源基因, Sonic hedgehog(Shh)、Indian hedgehog(Ihh)和 Desert hedgehog(Dhh),这 3 种基因分别编码着 Shh、Ihh 和 Dhh 3 种蛋白^[3]。Dhh 是与 Hh 基因相关性最强的基因,而

Shh 则是 Hh 家族中研究脊椎动物的最好的配体,大部分有关 Hh 信号通路的研究都是通过 Shh 实现的。

Shh 的信号通路受体包括 Ptc1 家族受体和 Smo 两种膜蛋白及下游转录因子 Gli 构成,转导主要是受相关细胞膜蛋白 Ptc1 和 Smo 影响,受体 Ptc1 由抑癌基因 Patched 编码, Ptc1 家族包括 Ptc1 和 Ptc2 两种蛋白,而癌基因 Smoothened 则编码着 Smo 受体, Gli 家族包括 Gli1、Gli2 和 Gli3 3 种蛋白。当 Shh 到达靶细胞并直接结合 Ptc1 受体, Ptc1 与 Shh 的结合可解除对 Smo 的抑制, Smo 进入到细胞质内,细胞信号而得以下传导致转录因子 Gli 的激活:包括激动因子 Gli1、Gli2 和阻遏因子 Gli3,从而激活 Shh 通路;而当 Shh 没有与配体 Ptc1 结合时, Ptc1 能够抑制 Shh 通路的下游蛋白 Smo,导致 Shh 信号通路处于失活状态从而抑制其表达^[3]。

二、Shh 通路与肿瘤

研究发现, Shh 信号通路在多种来源于内胚层的组织器官肿瘤中常异常激活,与肿瘤的发生密切相关。研究者多次在神经胶质瘤、肺癌、乳腺癌、肝癌、前列腺癌等恶性肿瘤中检测出了 Shh 信号通路的异常表达。Li 等^[4]通过对 118 例原发性神经胶质瘤手术标本进行免疫组织化学法发现 Shh-Ptc1-Gli1 信号通路在原发性神经胶质瘤中处于激活状态。Bermudez 等^[5]通过介导 Gli1、Gli2 抑制 Shh 的表达能诱导肺癌细胞的增殖能力降低,使肺癌细胞的增殖速度明显下降。在对乳腺癌的研究中,有研究者认为异常表达的 Hh 信号通路对乳腺癌的预后有一定的指导意义, Im 等^[6]制备了 334 例乳腺癌组织芯片,对 Hh 信号通路介导蛋白 Shh、Ptc1、Smo 以及神经胶质瘤相关基因 Gli1、Gli2 和 Gli3 进行免疫组化分析,结果表

明 Shh 信号通路的激活程度与乳腺癌的临床侵袭行为呈正相关,且 Gli2 高表达的患者的总体生存率也显著低于低表达者,因此,Shh 通路可能成为治疗乳腺癌的一个有价值的靶标,Gli-2 可作为乳腺癌的一项预后指标。Che 等^[7]通过 RT-PCR 对 46 例肝癌患者手术后样本肿瘤组织和癌旁正常组织进行 Shh、Ptc1、Smo 及 Gli1 蛋白的检测,并探讨这些基因与肝癌临床预后的关系,结果显示这些蛋白在肝癌组织中的表达水平依次为 60.87%、50.00%、32.61% 和 54.35%,而癌旁组织中的表达极低或无表达,这提示 SHH 信号通路的激活与肝癌的发展有着密切的联系,其中 Gli1 的表达可能参与肝癌的进展,并有可能成为肝癌的一项预后指标。有研究证明 Shh 通路的异常激活程度与前列腺癌的恶性程度呈正相关,Shh 的表达增强能加快肿瘤组织的生长速度^[8]。诸多研究表明 Shh 信号通路与多种肿瘤的发生有密切的关系,但其与肿瘤相关性的研究亦在进一步深入中。

三、Shh 通路与胃癌

1. Shh 通路与胃癌的发生发展:Shh 信号通路在消化道的发育过程中具有重要的作用。Shh 在人胃底腺中表达,胚胎期表达旺盛,而在成人中表达较少,Shh 信号通路在胃的早期发育调控细胞分化时起主要作用,若该信号在早期发育过程中缺失将导致肠转化为胃。激活的 Shh 信号通路参与多种肿瘤的侵袭和进展,包括消化道肿瘤中的胃癌。Suzuki 等^[9]研究发现,Shh 信号通路的正常表达在维持胃黏膜的结构与功能的稳定中发挥着重要的作用。Shiotani 等^[10]通过 Shh 基因启动子甲基化定量 PCR 证实,根除幽门螺杆菌能增强 Shh 及其下游调控蛋白表达,从而减弱 Shh 的甲基化和反胃表型。Sherman 等^[11]在对慢性胃炎向胃肿瘤转化的研究中,发现在胃组织稳态调节炎症过程中,Shh 表达的中断将出现正常上皮细胞分化的损失从而导致幽门螺杆菌的感染和由此产生的胃癌的发生。有研究发现,Shh 缺失与肠上皮化生的发展密切相关,而肠上皮化生则是胃癌的一个早期病变,其缺失可能在致正常胃黏膜癌变过程中发挥重要作用^[12]。Yoo 等^[13]发现高浓度的 N-Shh 能通过 TGF β 介导的 ALK5 Smad 3 途径增强胃癌细胞的运动和侵袭能力。虽然目前对 Shh 信号通路的异常激活与胃癌发生发展的关系有一定的研究和了解,但 Shh 信号通路的异常激活对胃癌患者的预后仍不是很清楚。Saze 等^[14]收集了 41 例胃癌组织,用免疫组

织化学和 RT-PCR 的方法对组织中的 Shh、Ptc1、Smo 和 Gli1 的表达进行检测,发现 Shh、Ptc1 的高表达水平与胃癌的预后不良有显著关系,且 Shh 通路中的 Ptc1 高表达可能与胃癌的进展有关。然而,Kim 等^[15]对 139 例胃癌手术标本用免疫组化法测定 Shh 蛋白的表达,结果发现 Shh 蛋白的过度表达可能是胃癌预后良好的标志。这也是此观点的第 1 次提出,故 Shh 与胃癌预后的关系仍需各方面的研究证实。

2. 针对 Shh 通路的靶向研究:Shh 信号通路的异常激活是人类许多癌症的发病机制之一,它已被确定为抗肿瘤治疗的一个有效的目标。萝卜硫素(SFN)在西兰花等蔬菜中含量较丰富,是目前发现的蔬菜中抗癌效果最好的物质。Rodova 等^[16]通过 Western blot、QRT-PCR 等试验证实 SFN 能通过靶向抑制 Shh 信号通路的表达来抑制胰腺癌干细胞的自我更新和增殖,而 SFN 也将有可能成为一种新的廉价的 Shh 信号通路抑制剂。据研究发现 SFN 能够直接有效的抑制幽门螺杆菌,保护细胞免受幽门螺杆菌所引起的氧化应激损伤,增加胃黏膜修复,从而减少幽门螺杆菌导致的胃癌的发病,但其强大的抗癌作用和对胃癌的抑制作用是否与 SFN 对 Shh 信号通路的抑制有关,目前还没有研究证实^[17]。环杷明(CYC)作为 Shh 信号通路抑制剂,能破坏胆固醇的生物合成,通过直接与 Smo 结合的方式阻碍 Shh 信号通路,是现在研究较多的一种 Shh 通路阻滞剂。Yanai 等^[18]将手术切除的胃癌和淋巴结标本进行免疫组织化学分析,使用癌细胞百分率与 Gli1 核转位作为 Shh 信号通路的激活标记,结果发现在原发肿瘤中,Gli1 核染色深度与淋巴结转移呈正相关,使用 Shh 通路抑制剂 CYC 后可抑制未分化型胃癌细胞的生长,因此 Shh 信号通路可能成为治疗有淋巴结转移的未分化型胃癌的一个新的靶点。

3. Shh 通路与胃癌干细胞:现有研究表明,肿瘤干细胞是恶性肿瘤复发、转移、耐药的根源^[19]。自 Dick 等急性髓细胞样白血病研究中证明了肿瘤干细胞(cancer stem cells,CSCs)的存在后,研究者们又在实体瘤中发现了肿瘤干细胞。研究发现,Shh 信号通路在维持干细胞的生长和分化的过程中起着至关重要的作用,具有促使普通干细胞向肿瘤干细胞转化,从而起到促进肿瘤生长的作用。Song 等^[20]证实,在胃癌细胞系 MGC803 中,干细胞样胃癌细胞的 Shh 信号通路靶基因 Ptc 和 Gli1 的表达水平均显著高于普通的胃癌细胞,说明 Shh 通路在维持人胃癌干细胞特

征中起重要的作用。胃癌的复发、耐药与胃癌肿瘤干细胞,只有彻底消除了肿瘤干细胞才能从根本上治疗癌症,如果能通过靶向阻断 Shh 信号通路而阻止其生长和分化,是否能从根源上阻止恶性肿瘤乃至胃癌的复发和转移呢?

四、展 望

近年来,研究者们发现在多种癌症的发生发展过程中,都有着 Shh 信号通路的异常激活,Shh 信号通路与胃癌的发生发展及预后过程中的重要作用被不断揭示。分子靶向治疗作为当今癌症治疗的一个新兴的主题,其研究正在不断深入,研究者们希望通过非特异性的 DNA 损伤,阻断某些信号转导通路,能够比化疗和放疗更有效的抑制肿瘤细胞的生长和诱导肿瘤细胞凋亡,目前对于 Shh 信号通路抑制剂的研究很多,但通过抑制 Shh 通路的表达对胃癌的预后和复发的研究还很少,仍需要进一步的研究,相信在不久的将来,我们能研制出有效的靶向 Shh 信号通路的抑制剂,能够代替或辅助放疗和化疗,为胃癌的治疗提供新的方向。

参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69 – 90
- Nüsslein – Volhard C. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*[J]. Nature, 1980, 287(5785): 795 – 801
- Cohen MM. The hedgehog signaling network[J]. American Journal of Medical Genetics, 2003, 123A: 5 – 28
- Li Q, Zhang Y, Zhan H, *et al.* The hedgehog signalling pathway and its prognostic impact in human gliomas[J]. ANZ J Surg, 2011, 81(6): 440 – 445
- Bermudez O, Hennen E, Koch I, *et al.* Gli1 mediates lung cancer cell proliferation and sonic hedgehog – dependent mesenchymal cell activation[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63226
- Im S, Choi HJ, Yoo C, *et al.* Hedgehog related protein expression in breast cancer: gli – 2 is associated with poor overall survival[J]. Korean J Pathol, 2013, 47(2): 116 – 123
- Che L, Yuan YH, Jia J, *et al.* Activation of sonic hedgehog signaling pathway is an independent potential prognosis predictor in human hepatocellular carcinoma patients[J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24(4): 323 – 331
- McKee CM, Xu D, Cao Y, *et al.* Protease nexin 1 inhibits hedgehog signaling in prostate adenocarcinoma[J]. J Clin Invest, 2012, 122(11): 4025 – 4036
- Suzuki H, Minegishi Y, Nomoto Y, *et al.* Downregulation of a morphogen(sonic hedgehog) gradient in the gastric epithelium of helicobacter pylori – infected mongolian gerbils[J]. J Pathol, 2005, 206: 186 – 197
- Shiotani A, Murao T, Uedo N, *et al.* Eradication of H. pylori did not improve abnormal sonic hedgehog expression in the high risk group for gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(3): 643 – 649
- Sherman AE, Zavros Y. Role of Sonic hedgehog signaling during progression from inflammation to cancer in the stomach[J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2011, 2(6): 103 – 108
- Shiotani A, Iishi H, Uedo N, *et al.* Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of Helicobacter pylori – induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(3): 581 – 587
- Yoo YA, Kang MH, Kim JS, *et al.* Sonic hedgehog signaling promotes motility and invasiveness of gastric cancer cells through TGF – beta – mediated activation of the ALK5 – Smad 3 pathway[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(3): 480 – 490
- Saze Z, Terashima M, Kogure M, *et al.* Activation of the sonic hedgehog pathway and its prognostic impact in patients with gastric cancer[J]. Dig Surg, 2012, 29: 115 – 123
- Kim JY, Ko GH, Lee YJ, *et al.* Prognostic value of sonic hedgehog protein expression in gastric cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(11): 1054 – 1059
- Rodova M, Fu J, Watkins DN, *et al.* Sonic hedgehog signaling inhibition provides opportunities for targeted therapy by sulforaphane in regulating pancreatic cancer stem cell self – renewal[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e46083
- Yanaka A. Sulforaphane enhances protection and repair of gastric mucosa against oxidative stress in vitro, and demonstrates anti – inflammatory effects on helicobacter pylori – infected gastric mucosae in mice and human subjects[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(16): 1532 – 1540
- Yanai K, Nagai S, Wada J, *et al.* Hedgehog signaling pathway is a possible therapeutic target for gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2007, 95(1): 55 – 62
- Sullivan JP, Minna JD, Shay JW. Evidence for self – renewing lung cancer stem cells and their implications in tumor initiation, progression, and targeted therapy[J]. Cancer Metastasis Rev, 2010, 29(1): 61 – 72
- Song Z, Yue W, Wei B, *et al.* Sonic hedgehog pathway is essential for maintenance of cancer stem – like cells in human gastric cancer[J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17687

(收稿日期:2013 – 10 – 12)

(修回日期:2013 – 10 – 30)