

SHH 信号通路在髓母细胞瘤治疗中的研究进展

盛汉松 林中啸 蔡 铭 张 弩

摘 要 髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是小儿中枢系统常见的恶性肿瘤。SHH(sonic hedgehog signaling pathway)信号通路是小脑的发育形成过程中重要的信号通路,它可以调控神经细胞发育和增殖,维持小脑正常的功能结构。该通路异常激活会导致小脑细胞异常增殖而出现 MB,是 MB 形成过程中最具有特异性通路之一。SHH 信号通路的靶向抑制剂目前得到了广泛的研究,在许多与 SHH 信号通路相关的肿瘤治疗过程中取得了良好的治疗效果,但是这些靶向抑制还是存在耐药性和药物不良反应等问题。因此,本文就 MB 发病机制中的 SHH 信号通路和针对该信号通路靶向治疗做一综述。

关键词 髓母细胞瘤 SHH 信号通路 靶向治疗

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.005

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是小儿神经系统常见的恶性肿瘤,具有恶性程度高、容易转移、术后易复发等特点。随着医疗技术的发展,对髓母细胞瘤的患者采取手术、放疗及化疗的综合治疗,患者的生存率得到了极大的提高,但是放化疗巨大的不良反应让患者的生活质量受到严重的影响。因此,寻找更加安全、高效及低廉的靶向抑制治疗具有重要的意义。

根据 WHO 对中枢系统性肿瘤病理学分型,MB 分为经典髓母细胞瘤、促纤维增生/结节型髓母细胞瘤、髓母细胞瘤伴广泛结节(medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN)、间变性髓母细胞瘤和大细胞型髓母细胞瘤(large cell anaplastic variants, LCA)。随着对髓母细胞瘤深入的研究发现,髓母细胞瘤不仅仅是简单的病理分型。在细胞分子研究中,它还包含了多个分子亚型^[2]: SHH 型、WNT 型、第 3 组型(group3)、第 4 组型(group4)。不同的分子类型的髓母细胞瘤具有不同的临床特征及预后特点。其中,SHH 型基本为促纤维增生/结节型髓母细胞瘤,好发于婴幼儿和成人,预后较差;WNT 型常为经典髓母细胞瘤,好发于儿童和青少年,预后较好;group3 型常见于大细胞型髓母细胞瘤,且伴有多个癌基因高表达,好发于儿童,常常预后差。group4 型是最常见的髓母细胞瘤,可以在任何年龄中出现,常见的病理类型为

经典髓母细胞瘤,常伴有 17q 染色体的变异,预后一般^[3~5]。

一、MB 中 SHH 信号通路的异常表达

目前,SHH 信号通路在 MB 的异常表达在世界各地得到了深入的研究。就目前的研究发现,SHH 型 MB 主要是因为 SHH 信号通路在 MB 中的持续异常表达而导致的,常见于 PTCH1 或者 SHH 信号通路下游基因的突变。SHH 信号通路在神经系统胚胎发育过程扮演着重要作用。它能够促进神经前体细胞增殖,调控胶质细胞分化。在小脑的胚胎发育过程中,SHH 信号通路主要通过调控小脑外颗粒层的普肯耶细胞增殖从而促进小脑发育增殖。这个过程主要是通过 PTCH1-SMO-GLI 来实现调控。正常情况下,位于细胞膜上的受体 PTCH1 能够调控 SMO 等 G 蛋白偶联受体,通过将信号转导至细胞质中 SUFU 等配体,再将信号转导至 GLI1、GLI2 等核转录因子,从而调控小脑细胞的增殖生长。但是,由于个体 PTCH1 基因突变时,SMO 失去了 PTCH1 的抑制,处于持续异常激活状态,从而导致下游 GLI1、GLI2 等基因的异常表达,而导致小脑细胞异常增殖形成肿瘤^[6]。在肿瘤形成过程中,最常见的是位于染色体 9q 的 PTCH1 基因突变,但是 SHH 信号通路过程中其他下游的基因突变,如 SUFU、SMO、PTCH2、HIP1、GLI1、GLI2 和 GLI3 等,也可能促进 SHH 信号通路的异常激活,导致 MB 的发生。

二、SHH 信号通路在 MB 中的治疗

目前,SHH 信号通路特异性靶向抑制剂仍然处于实验研究中,但是仍有一小部分的 SHH 信号通路特异性抑制剂在临床试验中取得了良好临床效果。

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY13H160033);浙江省医药卫生科技计划项目(2012RCA043)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院神经外科

通讯作者:张弩,教授,硕士生导师,电子信箱:zhangnu65@hotmail.com

Cyclopamine 是 SHH 信号通路第 1 代的甾体生物碱类抑制剂,主要能够特异性拮抗 SMO 的活性,并且在动物实验及肿瘤模型中发现,Cyclopamine 能够明显抑制肿瘤细胞的增殖和分化,促进肿瘤细胞凋亡^[7,8]。后来针对 SMO 的 SHH 通路靶向抑制剂又研制出了 saridegib (IPI-926)、vismodegib (GDC-0049)、erismodegib (LDE-225)、TAK-441、XL-139 (BMS-833923)、PF-04449913 和 PF-5274857 等 SMO 基因位点的靶向抑制剂。其中,Saridegib 作为 Cyclopamine 半合成衍生物,同样是选择性作用于 SMO 位点,在动物实验中,Saridegib 能够明显抑制肿瘤细胞增殖,促进细胞凋亡,提高生存率^[9]。但是在临床试验中发现,Smo 抑制剂仍存在耐药性、溶解差和药物不良反应等缺点。有研究报道 GDC-0049 虽然能够明显抑制髓母细胞瘤增殖及转移,但是在治疗过程中还是出现了较大药物的耐药性和不良反应^[10]。这可能是由于 Smo 基因突变或者合并有 SHH 信号通路是下游基因的异常激活^[11,12]。因此,针对 SHH 信号通路进一步深入研究具有重要的意义

有研究发现,SHH 信号通路上游抑制剂能够与 SMO 抑制剂联合使用能够更有效的阻滞 SHH 信号通路的异常激活。Robotnikinin 是该通路上游常见的小分子抑制剂,它能够与 HH 蛋白竞争性结合,阻拮抗 HH 蛋白与 PTCH1 受体结合从而抑制 SHH 信号通路异常表达^[12]。但是,在 HH 基因发生突变时,这种抑制剂也可能会失去作用。所以,多种 SHH 信号通路靶向抑制剂的联合使用可能提高治疗效率,而且还可以减少耐药性的发生,但是否会增加药物的不良反应及多种药物是否会相互作用,需要进一步研究明确^[13]。

有研究发现,SHH 型髓母细胞瘤尤其是合并有 Gli2 转录活跃的患者,其预后往往较差,拮抗 SHH 信号通路下游靶基因的异常激活,可能能够提高患者的预后^[14-16]。GANT61、GANT58 是 SHH 信号通路下游的 Gli 常见的转录拮抗剂^[17]。它们通过与细胞核内 DNA 中 Gli 基因位点进行特异性的结合,拮抗 Gli 蛋白转录活性及该通路中碱性硫酸酶活性,从而拮抗 SHH 信号通路的异常激活,抑制肿瘤生长^[18]。所以,SHH 信号通路下游基因位点的靶向抑制对肿瘤治疗同样具有重要的作用,而且为解决抑制剂耐药性等问题提供了新的思路。

三、减少 SHH 信号通路靶向抑制剂耐药性

减少 SHH 信号通路药物的耐药性、提高该信号

通路靶向抑制剂的治疗效率一直是 SHH 信号通路靶向抑制的研究热点。有研究发现,在急性早幼粒白血病治疗过程中发挥重要作用的 As_2O_3 ,在抑制 MB 的增殖生长中同样具有一定的作用。与治疗急性早幼粒白血病机制不同,它主要是抑制 GLI2 在细胞纤毛中过度的表达,从而抑制 SHH 信号通路下游的靶基因过度激活而发挥抑制肿瘤细胞增殖生长的作用^[19]。Kim 等^[20]研究发现抗真菌药物依曲康唑能够减少细胞纤毛中 SMO 的聚集,伊曲康唑与三氧化二砷合用时能够发挥两者的协同作用,更加有效的抑制 MB 的生长,而且还能降低耐药性,提高对耐药性 MB 细胞的杀伤力。还有研究发现,MET 信号通路在小脑的发育过程中同样扮演着角色,是胚胎时期细胞增殖迁移的关键信号通路,并且和 MAPK 和 $PI_3K/mTOR$ 信号通路存在着交互作用,甚至参与 MB 的形成过程中^[21-23]。使用 MET 信号通路中的 MET 激酶抑制剂 foretinib 也能够抑制 MB 的增殖生长^[24]。而且在动物实验中发现 foretinib 不仅能够很好的通过血脑屏障,而且能够减少肿瘤生长体积,抑制肿瘤转移,提高预后^[25]。许多研究表明上诉药物联合使用,能够促进药物的协同效应,更能拮抗更多靶基因的异常表达,所以更加能发挥靶向抑制剂的拮抗作用

四、问题和挑战

虽然实验研究报道这些靶向抑制剂都被证明有效,但是他们都存在一定程度的骨骼抑制、中枢系统毒性等不良反应,尤其 SHH 型髓母细胞瘤好发于婴幼儿,这些药物的不良反应可能显得更加明显。而且发生于婴幼儿和成人的髓母细胞瘤存在着基因异型性,这种基因异型性不仅可能导致靶向抑制剂的疗效降低,甚至可能出现药物的耐药性,导致抑制剂失去疗效。例如,儿童型髓母细胞瘤大多存在着 PTCH1 或者 SUFU 的突变,而成人型髓母细胞瘤则可能存在着 PTCH1 或者 SMO 突变,而且大多数成人型 MB 都伴有 DNA 端粒酶的基因突变。而且幼儿型髓母细胞瘤大多数以 GLI2 和 myc 等下游靶向因子异常激活为特点,伴有 p53 等癌基因突变时,往往提示着更差的预后。所以,不仅 SMO 位点的基因突变会导致抑制剂耐药性的发生,SHH 信号通路下游的基因位点突变也会导致 SHH 信号通路靶向抑制剂的耐药性的发生。有研究发现在动物中 GLI2 和 PI_3K/AKT 通路的异常激活也会导致 SHH 信号通路的异常激活而导致 MB 的发生。同时,不同药物在体内不同的转运方式也是出现耐药性的可能。

SHH 信号通路在小脑胚胎发育过程中扮演着重要角色,对维持小脑正常结构功能和神经干细胞的发育具有重要意义。目前,SHH 信号通路靶向抑制剂已经成为 MB 靶向治疗的重要的治疗方法,其靶向抑制剂目前已在与 SHH 信号通路相关的肿瘤中应用,包括髓母细胞瘤、基底细胞癌、胰腺癌等。近年来,多种 SHH 信号通路被发现,而且进入临床试验过程中,Vismodegib 甚至已经在 SHH 信号通路异常激活的基底细胞癌中使用,并且取得良好的效果。Saridegib 和 erismodegib 在 SHH 相关肿瘤的治疗研究中也取得一定的进展。虽然 SHH 信号通路靶向抑制在肿瘤的治疗中取得了良好的效果,但 SHH 型髓母细胞瘤好发于婴幼儿,对药物的耐受性差,药物不良反应重,所以其预后一般较差。尽管 SHH 信号靶向抑制剂在 MB 小儿患者中敏感度较好,但与其他化疗药物联合使用时难以评估该药物的效率,而且其预后时间以及药物的不良反应同样比较难以评估。所以 SHH 信号通路靶向抑制剂的耐药性及其药物不良反应仍需努力解决。

参考文献

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007,114(2):97-109
- Kool M, Korshunov A, Remke M, *et al.* Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(4):473-484
- Gajjar A, Pfister SM, Taylor MD, *et al.* Molecular insights into pediatric brain tumors have the potential to transform therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(22):5630-5640
- Kool M, Korshunov A, Remke M, *et al.* Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(4):473-484
- Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma - translating discoveries from the bench to the bedside[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(12):714-722
- Nakamura M, Katano M. Hedgehog signaling pathway and its impact on development of cancer therapy[J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2008, 99(5):102-106
- Berman DM, Karhadkar SS, Hallahan AR, *et al.* Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade[J]. *Science*, 2002, 297(5586):1559-1561
- Chen JK, Taipale J, Cooper MK, *et al.* Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(21):2743-2748
- Tremblay MR, Lescarbeau A, Grogan MJ, *et al.* Discovery of a potent and orally active hedgehog pathway antagonist (IPI-926)[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(14):4400-4418
- Ng JM, Curran T. The Hedgehog's tale: developing strategies for targeting cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(7):493-501
- Metcalf C, de Sauvage FJ. Hedgehog fights back: mechanisms of acquired resistance against Smoothened antagonists[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15):5057-5061
- Petrova E, Rios - Esteves J, Ouerfelli O, *et al.* Inhibitors of Hedgehog acyltransferase block Sonic Hedgehog signaling[J]. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(4):247-249
- Chinchilla P, Xiao L, Kazanietz M G, *et al.* Hedgehog proteins activate pro-angiogenic responses in endothelial cells through non-canonical signaling pathways[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(3):570-579
- Shih DJ, Northcott PA, Remke M, *et al.* Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(9):886-896
- Faria CC, Golbourn BJ, Dubuc AM, *et al.* Foretinib is effective therapy for metastatic sonic hedgehog medulloblastoma[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(1):134-146
- Lauth M, Bergstrom A, Shimokawa T, *et al.* Inhibition of GLI-mediated transcription and tumor cell growth by small-molecule antagonists[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(20):8455-8460
- Svard J, Heby - Henricson K, Persson - Lek M, *et al.* Genetic elimination of Suppressor of fused reveals an essential repressor function in the mammalian Hedgehog signaling pathway[J]. *Dev Cell*, 2006, 10(2):187-197
- Stanton BZ, Peng LF. Small-molecule modulators of the Sonic Hedgehog signaling pathway[J]. *Mol Biosyst*, 2010, 6(1):44-54
- Kim J, Lee JJ, Kim J, *et al.* Arsenic antagonizes the Hedgehog pathway by preventing ciliary accumulation and reducing stability of the Gli2 transcriptional effector[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(30):13432-13437
- Kim J, Aftab B T, Tang J Y, *et al.* Itraconazole and arsenic trioxide inhibit Hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothened antagonists[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(1):23-34
- Ieraci A, Forni PE, Ponzetto C. Viable hypomorphic signaling mutant of the Met receptor reveals a role for hepatocyte growth factor in postnatal cerebellar development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(23):15200-15205
- Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, *et al.* Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud[J]. *Nature*, 1995, 376(6543):768-771
- Li Y, Lal B, Kwon S, *et al.* The scatter factor/hepatocyte growth factor: c-met pathway in human embryonal central nervous system tumor malignancy[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(20):9355-9362
- Kongkham PN, Onvani S, Smith CA, *et al.* Inhibition of the MET Receptor Tyrosine Kinase as a Novel Therapeutic Strategy in Medulloblastoma[J]. *Transl Oncol*, 2010, 3(6):336-343
- Faria CC, Golbourn BJ, Dubuc AM, *et al.* Foretinib is effective therapy for metastatic sonic hedgehog medulloblastoma[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(1):134-146

(收稿日期:2015-09-09)

(修回日期:2015-11-14)