

# 肿瘤细胞 Hedgehog 信号通路及其抑制剂

金 刚\* 代建国\* 黄志立 张丽君 张 燕 李世敏

(深圳职业技术学院应用化学与生物技术学院肿瘤干细胞研究组, 深圳 518055)

**摘要** 越来越多的证据显示, 肿瘤的发生、生长、转移、复发以及耐药等均与肿瘤干细胞密切相关。Hedgehog (Hh)信号通路调节胚胎发育和成体许多组织器官干细胞的自我更新与增殖。然而, 那些在正常发育过程中受到 Hh 信号通路调节的组织器官, 在该信号通路异常时常常发生肿瘤。这些肿瘤包括肝癌、神经胶质瘤、基底细胞癌、横纹肌肉瘤、胰腺癌、小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、黑色素瘤和多发性骨髓瘤等。介绍了近年来 Hh 信号通路在肿瘤发生和发展过程中的机制、在维持肿瘤干细胞自我更新方面的作用, 以及该通路的特异性抑制剂, 以显示其在肿瘤治疗中潜在的重要意义。最后, 提出了今后肿瘤干细胞 Hh 通路研究的重点和新思路。

**关键词** 肿瘤; hedgehog 信号通路; 肿瘤干细胞; 抑制剂

通常hedgehog (Hh)信号通路在缺乏配体[在哺乳动物有 sonic hedgehog (Shh), desert hedgehog 和 Indian hedgehog]时, 处于关闭状态, 跨膜蛋白受体 patched (Ptch, 12 次跨膜)抑制 smoothened (Smo, 一种7次跨膜的原癌蛋白)的活性, 信号通路下游组分转录因子 Gli 与细胞质蛋白[包括 fused 和 suppressor of fused (Sufu)]结合而不能进入细胞核, 因此, Hh 目标基因的转录活性受到抑制(图 1A)。当任意一种配体结合 Ptch, Hh 信号通路就被激活(图 1B)。在黑腹果蝇, Hh 诱导 Smo 羧基端多个 Ser/Thr 位点磷酸化, 磷酸化改变 Smo 构象<sup>[1]</sup>, 导致 Smo 去抑制, 进而致使转录因子 Gli (Gli1~Gli3, Gli1 和 Gli2 是转录激活子, Gli3 有两种状态: 全长时是转录激活子, 其氨基端片段是转录抑制子<sup>[2]</sup>)活化, 并从细胞质进入细胞核, 核内 Gli 使目标基因表达。这些基因包括 Ptch 和 Gli 自身, Hip (产物是一种 Hh 结合蛋白, 可以减少其扩散)、与细胞增殖控制相关的基因(比如: 细胞周期蛋白 D, 细胞周期蛋白 E, Myc 和表皮生长因子通路的组分), 以及与血管发生有关的基因(如血小板源性生长因子通路组分和血管表皮生长因子通路组分)<sup>[3]</sup>。在胚胎发生过程中细胞分化和器官形成需要 Hh 信号通路调节, 在成体一些组织器官 Hh 信号通路仍然活跃, 调节干细胞维持与增殖。然而, 那些在正常发育过程中受到 Hh 信号通路调节的组织器官, 在该信号通路异常时常常发生肿瘤。这些肿瘤包括肝癌、神经胶质瘤、基底细胞癌、横纹肌肉瘤、胰腺癌、小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、黑色素瘤和

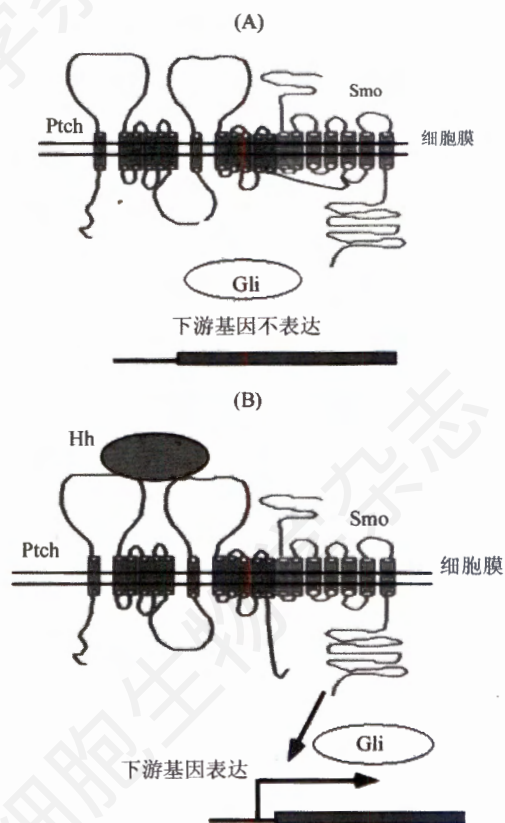


图 1 Hh 信号通路示意图<sup>[4]</sup>

A: 失活状态; B: 激活状态。

收稿日期: 2007-11-12 接受日期: 2008-02-27

广东省千百十人才培养工程项目(No.0402)和深圳市科技计划项目(No.06KJba042)资助

\* 通讯作者。Tel: 0755-26019267, Fax: 0755-26019169, E-mail: jingang@oa.szpt.net, jgdai@263.com

表 1 Hh 信号通路在肿瘤发生和维持中机制

肿瘤	作用机制	文献
肝癌	激活原癌基因 <i>Smo</i> 和 <i>c-myc</i> 导致肝癌发生	13
成神经管细胞瘤	上调 <i>Bcl II</i> 促进成神经管细胞瘤存活	14
基底细胞癌	<i>Gli2</i> 异常表达	19
黑色素瘤	与 RAS-MEK/AKT 信号通路整合作用	5
横纹肌肉瘤	<i>Ptch</i> 突变失活导致 <i>Smo</i> 组成性激活	9

多发性骨髓瘤等<sup>[5-12]</sup>。肿瘤组织主要由数量占多数的普通肿瘤细胞和数量较少的肿瘤干细胞组成。越来越多的证据显示,肿瘤的发生、发展、转移、复发以及耐药等均与肿瘤干细胞密切相关<sup>[11-16]</sup>。

## 1 Hh信号通路异常在肿瘤发生和生长过程中的作用机制

已经在十多种肿瘤中检测到Hh通路异常<sup>[5-12]</sup>,而且Hh通路在部分肿瘤发生和生长过程中的具体作用机制也逐渐明朗(表1)。以肝癌和成神经管细胞瘤为例阐述之。

虽然成熟的正常肝细胞缺乏Hh信号通路,但是肝脏的发育需要激活内胚层前体细胞的Hh通路。在肝细胞癌,原癌基因*Smo*过量表达,*Smo*:*Ptc* mRNA比例水平随肿瘤的增大而增加。两种肝细胞癌细胞系(HepG2和Hep3B)都表达Hh通路组分,激活Hh的目的基因,导致细胞分裂不受控制。在Hep3B细胞因*Smo*在进化保守区存在突变,野生型*Smo*的抑制剂环杷明(cyclopamine)不起作用。而KAAD-环杷明(环杷明衍生物,癌蛋白*Smo*的抑制剂),可使Hh通路活性下降50%,使癌基因*c-myc*表达降低80%,抑制Hep3B细胞生长率94%。这些结果表明,部分人肝癌的发生是由于Hh通路失调所致。原癌基因*Smo*的过度表达(致癌性的激活)介导在肝癌发生中起关键作用的*c-myc*过度表达,*Smo*可作为肝细胞癌发生的预兆因子<sup>[13]</sup>。

在成神经管细胞瘤Hh通路的效应分子*Gli1*的mRNA水平与*BclIII*表达量显著相关,而且在结节性成神经管细胞瘤的凋亡不活跃区域,*Gli1*与*BclIII*同时出现。在成神经管细胞瘤培养细胞,*Gli1*和*Gli2*瞬时过量表达,诱导*BclIII*基因转录,增加*BclIII*量,如果*Gli1*有稳定的过量表达,*BclIII*mRNA水平就较高。当环杷明抑制*Ptch1*和*Gli1*,*BclIII*表达量就降低,成神经管细胞瘤细胞系DAOY和UW228凋亡增加。由环杷明诱导的凋亡可以通过*Gli1*或*BclIII*的强制表达而得到部分地缓解。Hh通路阻断可以提高成神经管

细胞瘤对前凋亡剂lovastatin的敏感性。该研究表明癌蛋白*BclIII*是成神经管细胞瘤Hh通路活性一个重要的诱导分子,对肿瘤维持起重要作用<sup>[14]</sup>。

利用Hh通路特异性荧光素酶报告基因,证明骨髓瘤细胞系NCI-H929和KMS-12细胞Hh通路异常活跃。这种活性可以被Hh配体(ShhNp)增强,也可被环杷明或者用单克隆抗体中和Hh配体而受到抑制<sup>[12]</sup>。由配体激活的Hh通路意味着该通路的下游成分是完全的。由于*Ptch1*突变,*Smo*不受抑制,所以在*Ptch1*突变细胞该通路活性是配体无关的<sup>[6]</sup>。

Hh通路在机体正常发育和肿瘤发生两方面的不同点在于,该通路组分发生突变则导致肿瘤。例如,Shh激活突变出现在部分基底细胞癌和成神经管细胞瘤,*Smo*组成性突变在10%~20%的基底细胞癌出现。另外,Hh通路的负调控因子如*Ptch1*和*Sufu*等之功能缺失突变也与肿瘤发生关系密切<sup>[3]</sup>。Hh通路在肿瘤发生和发展中的作用机制将有助于深入认识肿瘤的生物学基础和寻找有效的治疗药物,具有极大的科学研究价值。

## 2 Hh信号通路维持肿瘤干细胞自我更新特性

由于正常干细胞和肿瘤干细胞都必须自我更新,因此,可以推测两者在自我更新方面具有相同的分子机制<sup>[15]</sup>。

已经证实多发性骨髓瘤细胞系和肿瘤样本存在克隆性极强的CD19<sup>+</sup>CD138<sup>-</sup>肿瘤干细胞<sup>[16]</sup>。Hh通路转录因子定量分析揭示,在正常人骨髓CD34<sup>+</sup>祖细胞,*Smo*表达水平最高,而*Ptch1*表达量相对低<sup>[12]</sup>。对照地,分化的B淋巴细胞下调*Smo*表达,增加*Ptch1*表达。在骨髓瘤细胞系NCI-H929,肿瘤干细胞(CD138<sup>-</sup>)*Smo*表达水平非常高。在许多病人肿瘤组织CD19<sup>+</sup>CD138<sup>-</sup>肿瘤干细胞*Smo*mRNA水平也显著上调(与正常骨髓CD19<sup>+</sup>细胞相比)。细胞系和组织样本研究表明,*Smo*表达上调是正常骨髓干细胞和多发性骨髓瘤干细胞共有的特征<sup>[12]</sup>。

在具有相似克隆形成能力的骨髓瘤3种细胞系NCI-H929、KMS-12和RPMI 8226,用环杷明或者用单克隆抗体5E1抑制Hh通路,NCI-H929和KMS12克隆形成能力明显受阻,而RPMI 8226细胞因缺乏*Smo*表达而不受影响。NCI-H929细胞瞬时过表达*Gli1*,抵抗环杷明对克隆生长的抑制效应。阻断Hh通路的效应(指克隆形成能力大幅下降)完全归于对多



发性骨髓瘤干细胞的杀伤作用<sup>[12]</sup>。该研究也表明,多发性骨髓瘤干细胞,如果 *Ptch1* 下调,而 *Smo* 有高水平表达,将对 *Hh* 配体敏感,导致通路激活。实验已经显示 *Hh* 配体能够显著扩增多发性骨髓瘤干细胞数量。由于正常骨髓基质细胞是 *Hh* 配体的一个来源,有可能多发性骨髓瘤祖细胞通过与骨髓微环境的相互作用激活 *Hh* 通路<sup>[12]</sup>。

脑肿瘤可以发生于那些在脑发育中正常激活的信号通路的去调节,也可能起源神经干细胞<sup>[17]</sup>。*Hh* 封闭是否指向 *glioblastoma* (GBM) 干细胞样群体? 几个实验都作了肯定回答。*Gli1* 是 *Hh* 通路的关键靶标,在 5/19 GBM 肿瘤组织、4/7 GBM 细胞系高表达<sup>[17]</sup>。*Shh* 配体在 GBM 肿瘤组织和源自 GBM 的肿瘤干细胞克隆球都有表达,提示 *Hh* 通路激活的潜在机制——即自我激活。环杷明封闭 *Hh* 通路后,高表达 *Gli1* 的贴底细胞系生长下降 40%~60%,而在缺乏 *Hh* 通路激活证据的细胞系生长并不受影响。源自 GBM 的肿瘤干细胞克隆球被环杷明处理后,细胞离散成单个后培养于无抑制剂培养基,未形成新的克隆球,提示具有克隆能力的肿瘤干细胞被耗尽。把 *Hh* 封闭后的 GBM 细胞注射进无胸腺老鼠,未能形成肿瘤。具有乙醛脱氢酶活性和 *Hoechst* 染料排除能力的侧群细胞(干细胞样群体)数量可被环杷明显著降低或者消除。而射线照射 GBM 克隆球后干细胞样群体比例提高,提示这种标准的放射治疗优先杀死更加分化的肿瘤细胞<sup>[17]</sup>,而对肿瘤干细胞杀伤较少,这可能就是放疗后 GBM 复发概率居高不下的根源。

另一项研究显示, *Hh* 信号通路调节人脑胶质瘤干细胞(CD133<sup>+</sup>)的自我更新和干细胞性基因(*stemness genes*, 如 *NANOG*、*OCT4*、*SOX2* 和 *BM11*)的表达<sup>[18]</sup>。在 III 级胶质瘤,干细胞性基因表达种类最多,提示 III 级样本中肿瘤干细胞非常丰富。II 级和 IV 级(即前文多形性胶质母细胞瘤 GBM) 干细胞性基因表达种类要少。在 GBM 组织,肿瘤干细胞可能由于更加分化的肿瘤细胞数量的增加,以及非肿瘤细胞的进入(如血管发生细胞)而被稀释<sup>[18]</sup>。有趣的是,胶质瘤里的血管发生不仅给肿瘤提供营养,促进其生长,而且当新血管表达 *Shh*, 肿瘤干细胞的自我更新也得以维持,此处的胶质瘤干细胞表达内源性干细胞标记分子(CD133<sup>+</sup>)<sup>[20,21]</sup>。

为了测验 *Hh* 通路与干细胞性的联系,定量研究了来自胶质瘤球(*gliomaspheres*, 由含胶质瘤干细胞产生的克隆球,含有较多的肿瘤干细胞的离散的单个

细胞产生第二代胶质瘤球的能力,以此衡量自我更新能力<sup>[18]</sup>。用环杷明处理上述离散的单个细胞 7 天,发现克隆球数量减少 50%~65% (与 *tomatidine* 处理相比)。由于在 7 天时间里一个细胞分裂 5 次(从 *BrdU* 掺入实验数据计算),就产生 32 个细胞的胶质瘤球(假定 5 次分裂速率恒定,  $2^5=32$ ),克隆球形成率为 6%~7%,每 32 个细胞胶质瘤球里平均有 2 个具有克隆球形成能力的干细胞。根据环杷明处理后克隆球体积减少 50%,推测每个克隆球里的干细胞平均减少到 0.3~0.5 个,这样,克隆球无法存活,该结果与环杷明长期处理而不能长出胶质瘤球结论一致<sup>[18]</sup>。用重组 *Shh* 作同样的处理,克隆球数量增加 145%~240%,克隆球体积平均增加 30%~40%,每个克隆球里的干细胞数量平均增加到 10~20 个。而用 *temozolomide* (TMZ, 50 mmol/L)处理的实验表明, TMZ 对肿瘤干细胞自我更新没有显著影响<sup>[18]</sup>。把胶质瘤球移植入免疫缺陷鼠脑后,若不用药物处理,胶质瘤球里的肿瘤干细胞得到自我更新,并生长出肿瘤,其形态和结构跟原位肿瘤一样<sup>[22]</sup>。

胶质瘤和其他肿瘤的干细胞可能来自内源性 *GLI1*<sup>+</sup> 细胞,包括那些干细胞龛(*niche*)里的细胞<sup>[23~25]</sup>。*Hh* 通路既对内源性脑干细胞的增殖起调节作用,也对胶质瘤干细胞起调节作用<sup>[25]</sup>。最近研究表明 *Hh/GLI1*<sup>+</sup> 肿瘤细胞的增殖被 *Hh* 抗体、*Smo* 抑制剂,或者作用于 *Gli* 的 *siRNA* 中止<sup>[7,10]</sup>。*Gli1*<sup>+</sup> 细胞系(如胰腺腺癌 PANC1 和前列腺癌 22Rv1)比低 *Gli1* 细胞系(如肝细胞癌 HepG2 和白血病 Jurkat)对 GANT61/GANT58 要敏感得多,前两者抑制率 40%~50%,后两者仅 0%~10%<sup>[26]</sup>。用 5  $\mu$ mol/L GANT61 或 GANT58 与 PANC1 或 22Rv1 细胞温育 48 h 导致 *Gli1* 和 *Ptch* 表达下降, *Gli* 的抑制尤其明显。而同样浓度的环杷明只是轻微抑制 *Gli1/Ptch* 的表达,提示在这两个细胞系 *Hh* 通路活化作用发生在 *SMO* 下游。有趣的是, 22Rv1 细胞 *Gli2* 的蛋白质水平几乎不受这些药物的影响,而保持稳定<sup>[26]</sup>。在乳腺癌干细胞(表面标志为 CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>/Lin<sup>-</sup>) *Hh* 信号通路各成分的表达水平都升高<sup>[27]</sup>,推测 *Hh* 通路对乳腺癌干细胞的自我更新与数量维持有重要作用。

### 3 *Hh* 信号通路的抑制剂

肿瘤化疗的一个主要障碍是肿瘤细胞固有的或者获得的多药耐药性。多药耐药性最通常的原因是肿瘤细胞 ATP 结合盒(ABC)转运家族成员介导的药物外排。*Hh* 信号通路激活诱导的药物抗性部分原因是



表 2 Hh 信号通路抑制剂

抑制剂	靶标分子	文献
GANT61, GANT58	Gli1	26
Anti-Shh antibody	Shh	24, 27
Cyclopamine	Smo	5, 8, 12, 14, 17, 23
KAAD-cyclopamine	Smo	13
SANT1~SANT4	Smo	33
Cur61414	Smo	34
Forskolin	PKA	24
Gli-antisense	Gli1	23
siRNA	Smo	18
Vitamin D3	Smo	31

基于 ABC 转运蛋白的药物外排。Hh 信号通路调节 ABC 转运蛋白——多药抗性蛋白 1 (MDR1, ABCB1, P-糖蛋白) 和 BCRP (ABCG2) 的表达。研究发现, 抑制 Hh 信号通路提高了肿瘤细胞对多种结构上无关的药物的反应。例如, 用小干扰 RNA 抑制 MDR1 和 BCRP 表达, 会部分逆转 Hh 信号通路诱导的药物抗性<sup>[28]</sup>。已发现针对信号通路中不同层次的信号转导分子的抑制剂 (表 2), 这些抑制剂有可能成为新的治疗肿瘤的药物。Smo 的一个拮抗剂已经进入基底细胞癌治疗的临床 I 期<sup>[29]</sup>。

来自植物的内固醇样化合物环杷明, 结合并抑制 Smo, 进而抑制那些具有 Hh 信号通路活性的细胞和肿瘤的生长。移植在老鼠身体的人前列腺癌细胞系 DU-145 和 PC-3 经过 21 天环杷明处理, 肿瘤消失<sup>[7]</sup>。UV 诱导的 P53<sup>-/-</sup> 老鼠基底细胞癌可通过饮用水中低浓度环杷明的作用而受到抑制<sup>[30]</sup>。最近发现维生素 D3 以很高的亲和力结合 SMO, 进而有效地抑制 Gli 活性<sup>[31]</sup>。维生素 D3 或者其他内固醇类似物有可能有相似作用, 成为潜在的抗肿瘤化合物<sup>[32]</sup>。在人前列腺癌 3 个细胞系 (LNCaP, PC3, 22RV1) 中, 都没有找到配体依赖的自分泌 Hh 通路的证据, 而且环杷明处理没有抑制 Hh 目标基因的表达, 尽管抑制了细胞增殖<sup>[35]</sup>。

把用环杷明处理后的胶质瘤球植入鼠脑, 肿瘤增殖受到抑制, 凋亡增加, 并且环杷明浓度越大, 肿瘤受抑制的程度越大, 用表达 shRNA (特异作用于 Smo) 的慢病毒载体 LV-shSMOH 转导肿瘤细胞 72 h 后, 细胞增殖同样被抑制, 在 U87, 67% SMOH mRNA 被 LV-shSMOH 抑制, 在 GBM 原代培养细胞是 66%<sup>[18]</sup>。在一定浓度下处理一段时间 (20 天) 环杷明可以杀死所有的培养基里的胶质瘤球, 但是, DNA 损伤剂 TMZ 虽然影响胶质瘤细胞的增殖与存活, 仍不能完全杀

死<sup>[18]</sup>。把胶质瘤球 (未转导或者 LacZ-慢病毒转导的) 移植裸鼠颅内 2.5 个月产生了大团块浸润性胶质瘤, 表达 Gli1、Shh 和 Ptch1, 与人脑胶质瘤原位杂交结果一致<sup>[9]</sup>。把 GFP-慢病毒转导的 10<sup>4</sup> 个胶质瘤球细胞注射鼠脑纹状体 2 周后, 用环杷明处理 2 周。如果在腹膜内注射环杷明, 能够降低胶质瘤体积和细胞增殖。类似的效果在皮下移植 U87 胶质瘤细胞也观察到了。把环杷明释放肿瘤组织里和周围, 将抑制所有细胞的生长, 肿瘤消失。肿瘤体积的大小在处理的第二天与对照组相比就明显不同<sup>[18]</sup>。由于在环杷明处理的成年老鼠没有发现明显的次生效应, 环杷明可能不会伤及微龕里正常的处于静止状态的干细胞, 而且在停止处理后受伤的组织可能会重建<sup>[18]</sup>。

EGFR 和 Hh 信号通路在前列腺癌恶化、临床治疗抵抗和复发起关键作用<sup>[36]</sup>。用 gefitinib 和环杷明分别抑制 EGFR 络氨酸激酶和 Smo, 同时使用目前临床治疗药物 docetaxel, 对转移性前列腺癌细胞系具有明显的抗增殖和细胞毒作用。免疫组化分析表明在 32 个前列腺癌病人中, Shh 在原代前列腺腺癌表达比病人正常前列腺组织高出 39%。共聚焦显微镜和蛋白质印迹分析也表明 Shh 和 EGFR 在转移性细胞系 LNCaP、DU145 和 PC3 细胞同时高表达。重要的是, 联合用药比单一药物能够获得更高的细胞凋亡率<sup>[36]</sup>。该研究提示, 同时抑制多条信号通路可能展示了一个具有前景的治疗转移性肿瘤的新策略。当然, 这需要发现更多信号通路的特异性抑制剂。

## 4 展望

肿瘤靶向治疗已经成为肿瘤药物研究者的共识, 针对肿瘤的元凶——肿瘤干细胞的研究工作正在起步之中。肿瘤干细胞信号通路的阐明对开展肿瘤靶向治疗具有重要意义。作者试提出一些 Hh 信号通路研究中应优先解决的课题。

(1) Hh 信号通路是如何被调节的, 即其他分子是如何调节该通路各个组分的? 特别是转录因子 Gli 被其他分子激活或者抑制的全面清查尤为重要。Gli 是其下游基因的唯一调控者吗? Hh 信号通路与其他信号通路是何如交互作用的? 这些问题对药物的有效性影响很大。

(2) Hh 信号通路在肿瘤转移、复发和抗药性方面究竟起多大作用? 在转移的肿瘤细胞, Hh 信号通路是否活跃? Hh 信号通路活跃者一定是肿瘤干细胞吗? 处于静止期的肿瘤干细胞与快速分裂期的肿瘤

干细胞在 Hh 信号通路上有何差异?

(3) Hh 信号通路抑制剂杀伤肿瘤干细胞的机制, 比如, 抑制剂阻止 Gli 进入细胞核, Gli 的下游基因不转录, 细胞可以处于静止状态, 但是实验发现细胞会死亡, 其中的根源是什么?

(4) Hh 信号通路抑制剂的毒性问题。药物对正常干细胞的损害后果可能因不同的个体体质和年龄(即个体代谢的微细差异)而表现较大的差异, 这方面的系统研究尚未开展。这需要了解靶向肿瘤干细胞药物的毒理学, 以及开发保护和修复正常干细胞的药物。

### 参考文献(References)

- [1] Zhao Y *et al. Nature*, 2007, **450**: 252
- [2] Rohatgi R *et al. Nat Cell Biol*, 2007, **9**: 1005
- [3] Pasca di Magliano M *et al. Nat Rev Cancer*, 2003, **3**: 903
- [4] Ingham PW *et al. Genes Dev*, 2001, **15**: 3059
- [5] Stecca B *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 5895
- [6] Berman DM *et al. Nature*, 2003, **425**: 846
- [7] Karhadkar SS *et al. Nature*, 2004, **431**: 707
- [8] Thayer SP *et al. Nature*, 2003, **425**: 851
- [9] Tostar U *et al. J Pathol*, 2006, **208**: 17
- [10] Sanchez P *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 12561
- [11] Shaw S *et al. J Urol*, 2007, **177**: 832
- [12] Peacock CD *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 4048
- [13] Sicklick JK *et al. Carcinogenesis*, 2006, **27**: 748
- [14] Bar EE *et al. Am J Pathol*, 2007, **170**: 347
- [15] Lobo NA *et al. Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, **23**: 675
- [16] Matsui W *et al. Blood*, 2004, **103**: 2332
- [17] Bar EE *et al. Stem Cells*, 2007, **25**: 2524
- [18] Clement V *et al. Curr Biol*, 2007, **17**: 1
- [19] Hutchin ME *et al. Genes Dev*, 2005, **19**: 214
- [20] Jackson, EL *et al. Neuron*, 2006, **51**: 187
- [21] Ivanova N *et al. Nature*, 2006, **442**: 533
- [22] Singh SK *et al. Nature*, 2004, **432**: 396
- [23] Dahmane N *et al. Development*, 2001, **128**: 5201
- [24] Dahmane N *et al. Development*, 1999, **126**: 3089
- [25] Palma V *et al. Development*, 2005, **132**: 335
- [26] Lauth M *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 8455
- [27] Li L *et al. Cancer Res*, 2006, **66**: 4553
- [28] Sims-Mourtada J *et al. Oncogene*, 2007, **26**: 5674
- [29] Rubin LL *et al. Nat Rev Drug Discov*, 2006, **5**: 1026
- [30] Athar M *et al. Cancer Res*, 2004, **64**: 7545
- [31] Bijlsma MF *et al. PLoS Biol*, 2006, **4**: e232
- [32] Lou H *et al. Oncogene*, 2007, **26**: 1357
- [33] Chen JK *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 14071
- [34] Williams JA *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 4616
- [35] Zhang J *et al. J Urol*, 2007, **177**: 1179
- [36] Mimeault M *et al. Mol Cancer Ther*, 2007, **6**: 967

## Cancer Cell Hedgehog Signaling Pathway and Its Inhibitors

Gang Jin\*, Jian-Guo Dai\*, Zhi-Li Huang, Li-Jun Zhang, Yan Zhang, Shi-Min Li  
(Cancer Stem Cell Research Group, School of Applied Chemistry and Biological Technology,  
Shenzhen Polytechnic, Shenzhen 518055, China)

**Abstract** There are growing data and evidence showing that cancer stem cells play pivotal roles in cancer growth, progression, metastasis, relapse, and multidrug-resistance. Hedgehog (Hh) signaling pathway regulates embryonic development and adult stem cell self-renewal. Unfortunately, dysregulation of the pathway is related to tumorigenesis. These cancers include brain cancers, liver cancer, small-cell lung cancer, gastric cancer, basal cell carcinoma, pancreatic cancer, melanoma, multiple myeloma, colon cancer, rhabdomyosarcoma, and prostate cancer. In the present paper, the action mechanism of Hh pathway in tumorigenesis and cancer growth, and the pathway role in maintaining cancer stem cell renewal are emphasized. Meanwhile, the specific inhibitors of the pathway are introduced to show its potential significance in future cancer therapy. Finally, some new research directions of the pathway are suggested.

**Key words** cancer; hedgehog signaling pathway; cancer stem cell; inhibitors

Received: November 12, 2007 Accepted: February 27, 2008

The work was supported by the Scientific and Technological Plan of Shenzhen City (No.06KJba042) and the Project of Qian-Bai-Shi of Guangdong Province Education Department (No.0402)

\*Corresponding author. Tel: 86-755-26019267, Fax: 86-755-26019169, E-mail:jingang@oa.szpt.net, jgdai@263.com