

Research Progress of Hedgehog Signaling Pathway and Fibrosis of Tissues and Organs

Hailong Lan Dongliang Bian Jie Yang*

China Academy of Information and Communications Technology, Beijing, 100037, China

Abstract

Hedgehog (HH) signaling pathway is a type of signaling molecule that plays an important role in embryonic development and cell proliferation and differentiation. In recent years, a large number of studies have shown that HH signaling pathway is involved in the occurrence and development of fibrosis in various tissues and organs. When the HH signaling pathway is blocked, the degree of fibrosis of tissues and organs is reduced. Therefore, the study of HH signaling pathway may provide a new therapeutic target for the treatment of tissue and organ fibrosis. This paper reviews the role of Hedgehog (HH) signaling pathway in the process of fibrosis of heart, liver, lung, kidney, skin and other tissues and organs.

Keywords

Hedgehog (HH); signaling pathway; fibrosis

Hedgehog 信号通路与组织器官纤维化的研究进展

兰海龙 边东亮 杨洁*

华北理工大学附属医院, 中国·河北唐山 063000

摘要

Hedgehog (HH) 信号通路是一种信号分子, 在胚胎发育、细胞增殖和分化过程中起重要作用。近年来, 许多研究发现: HH 信号通路参与机体多种组织器官纤维化的发生和发展, 当 HH 信号通路被抑制时, 组织器官纤维化程度降低。因此, 研究 HH 信号通路可能为治疗组织器官纤维化提供新的治疗靶点。本文就 Hedgehog (HH) 信号通路在心、肝、肺、肾、皮肤等组织器官纤维化过程中的作用方面作一综述。

关键词

Hedgehog (HH); 信号通路; 纤维化

1 引言

近年来, 在纤维化疾病研究中越来越多地关注 HH 信号通路, 因此有必要深入探究 HH 信号通路与纤维化疾病发生和发展的关系, 从而更好地认识和理解纤维化疾病的发病机理, 也为更好的治疗纤维化疾病提供新的可能。

2 Hedgehog 信号通路概述

Hedgehog (HH) 基因由 Nusslein-Volhard 和 Wieschaus 在果蝇研究中发现的^[1], 它的突变果蝇胚胎形状像刺猬, 所以被命名为“Hedgehog”。随着 HH 信号转导途径相关功能的基因被发现, 从而逐步建立了 HH 信号转导途径模型^[2], Hedgehog 信号是一种共价结合胆固醇的分泌性蛋白, 参与胚胎发育、毛发周期和多种肿瘤的发生^[3-6]。在果蝇中只有一种

HH 基因被表达, 但在脊椎动物中, 至少有 3 个 HH 基因的同源基因, 而这 3 种同源基因可编码对应的分泌蛋白, 分别为 Sonic hedgehog (SHH)、Indian hedgehog (IHH) 和 Desert hedgehog (DHH) 配体, 其中发挥作用最广泛的是 SHH 配体, 并通过两种跨膜受体 patched (PTCH) 和 smoothened (SMO) 发挥信号转导作用, Gli 蛋白是 Hedgehog 信号通路中的转录因子, 其表达水平反映了 Hedgehog 信号通路的活化程度。其信号通路的最终效应因子为 Gli, 包括 Gli1、Gli2 和 Gli3, 而激活下游目的基因主要是通过这三个转录因子介导的。经典的 HH 信号通路主要由 SHH、PTCH、SMO、转录因子 (Gli1、Gli2、Gli3) 和下游靶基因构成的^[7]。

HH-PTCH-SMO-GLI 过程可简要概括经典 hedgehog 信号通路的转导过程。当 Hedgehog 配体 SHH 和跨膜受体

PTCH 结合之后, 消除了 PTCH 对 SMO 的抑制作用, 并且活化了 SMO^[8]。SMO 被激活后将信号传导至下游的效应因子 Gli1、Gli2 及 Gli3。其中 Gli1 和 Gli2 起促进作用, Gli3 主要起抑制功能。Gli 激活的下游目的基因的作用, 主要是调控肿瘤细胞的产生、分化、增殖、上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、侵袭、迁移和凋亡^[9]。HH-PTCH-SMO-GLI 信号转导途径可以促进 PTCH 的转录并形成负反馈调控环。通常情况下, PTCH 亦对 SMO 起抑制作用。当 SHH 与 PTCH 结合后可以激活 SMO, 从而起到抑制 PTCH 蛋白的作用, 激活的 SMO 进而促进核转录因子来激活下游目的基因。

3 Hedgehog 信号与纤维化研究进展

3.1 Hedgehog 与心肌纤维化

心肌纤维化一般发生在冠状动脉粥样硬化时, 是由于心肌缺血和缺氧造成的。近年来有研究发现, 通过检测细胞外基质的表达水平可以间接反映器官纤维化的程度, 心脏成纤维细胞被认为是细胞外基质的重要来源^[10], 也有研究证实器官、组织因损伤造成的纤维化中, Gli1 的表达明显上调。肖松林等^[11]通过给予 Gli 小分子抑制剂 GANT61 药物来干预小鼠心梗模型发现, 与心梗组相比, 给予 GANT61 抑制剂干预后, I 型胶原、III 胶原及 Gli1 mRNA 的表达量均有不同程度下降, 从而从蛋白质和 RNA 水平研究了心梗后梗死周边区域缺血、心肌组织 Gli1 及目的基因的表达情况, 证实了 Gli1 抑制剂能够下调 Gli1 在心梗后心脏组织的表达水平, 从而通过抑制目标蛋白的表达来抑制纤维化。沈筱云等^[12]研究发现糖尿病心肌病时, 心肌细胞功能异常可能与 SHH 信号通路在糖尿病心肌病中发挥重要作用有关。在小鼠心肌细胞中, SHH 随着小鼠周龄的增高表达量降低, 提示 SHH 和小鼠心肌的老齡化有一定关系。

3.2 Hedgehog 与肝纤维化

肝纤维化是各种促炎因子引起的病理过程, 表现为细胞外基质过度沉积及肝内结缔组织异常, 肝纤维化产生的核心环节一般认为是由于肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 异常活化增殖引起的。有研究发现肝纤维化产生与 Hedgehog 信号通路和 HSC 激活有重要联系, 当肝脏组织受损后, Hedgehog 信号通路持续或过度激活, 引起肝组织过度增殖,

从而导致肝纤维化的进一步发展^[13-14]。美国 Philips 等^[15]在实验中发现肝纤维化和肝癌的发展可引起 Hedgehog 信号通路的激活, 当抑制 Hedgehog 信号通路后, 可有效缓解肝纤维化和肝癌的进展。Sicklick 等^[16]等研究表明当激活 Hedgehog 信号通路时, 促进了来源于 HSC 的肌成纤维细胞的聚集、增殖以及胆管上皮细胞分泌多种细胞因子和 HH 配体, 在一定程度上加速了大鼠肝纤维化进展; 而给予环靶明 (一种 Hedgehog 信号通路特异性抑制剂) 后, 有效缓解了大鼠肝纤维化程度。Chen 等^[17]研究发现, HH 信号通路参与糖酵解过程, 在动物和患者的肝脏疾病中, 肝纤维化纤维化程度与糖酵解基质细胞的数量有关, 阻断老鼠肌成纤维细胞 HH 信号通路后, 糖酵解的肌成纤维细胞减少, 肝纤维化程度降低, 其体外实验也得出类似结果。

Pereira 等^[18]实验发现当感染 HBV 和 HCV 后, 肝细胞表面产生 Hedgehog 信号通路配体增加, 促进了 HH 受体细胞的聚集, 从而进一步促使肝纤维化和肝癌进展。Philips 等^[19]等研究发现在敲除 Mdr2 基因肝纤维化小鼠模型中给予 SMO 抑制剂 GDC0449 时, 明显降低了 Gli1、Gli2 的表达量, 同时免疫组织化学染色也证实肝纤维化程度减轻。

3.3 Hedgehog 与肾纤维化

肾纤维化是由慢性肾病发展为终末期肾病的一种的病理改变。Fabian 等^[20]研究表明通过堵塞一侧输尿管来构建肾脏纤维化模型, 并使用 HH 信号通路阻滞剂 IPI-926 后, HH 信号通路分子 SHH、Gli1、Gli2 表达量降低, 小鼠肾脏纤维化病变减轻, 从而从一定程度上表明 HH 信号通路与肾脏纤维化程度密切相关。Bai 等^[21]在研究小鼠肾脏纤维化时发现, SHH、PTCH1、Gli1、TGF- β 1 的蛋白和 mRNA 的表达量均上调, 给予白藜芦醇组刺激细胞中 SHH、PTCH、Gli1、TGF- β 1、FN、Col-1、 α -SMA、的基因及 mRNA 水平均有不同程度下调, 表明慢性肾脏纤维化发生与 HH 信号通路有关。Ding 等^[22]将肾纤维化组与对照组小鼠对比发现, SHH、Gli1 以及 α -SMA 表达量均增加; 使用 Cyc 发现 SHH、Gli1、Col-1、FN 和 α -SMA 的表达量均降低, 肾脏纤维化程度降低。Latchoumycandane 等^[23]在注射乙醇后的小鼠研究中表明, 肾脏纤维化程度明显加重, 其他相关的检测也表明在肾脏皮质细胞中, SHH 和 Gli1 表达量上调。侯世会等^[24]研究结果提示, Shh 表达量随着 α -SMA 表达量升高而升高, 表明 Shh 表达量升高可能加

速了成纤维细胞的增殖、活化。

3.4 Hedgehog 与肺纤维化

肺纤维化是肺上皮细胞或纤维细胞过度增生导致肺内胶原过度沉积的结果。大量实验发现在肺纤维化患者的肺组织中存在 HH 信号通路的异常表达。有实验研究发现肺成纤维细胞给予 TGF- β 1 刺激后, α -SMA、FN、Col1、SHH 和 Gli1 表达量均有不同程度升高^[25]。Moshai 等^[26]通过构建小鼠特发性肺间质纤维化模型,发现 SHH、Gli1、Gli2 的表达量增加;而给予 SMO 抑制剂 GDC-0449 处理组,尽管 α -SMA、Col-1a1、Col-3a1 和 Gli1 的 mRNA 水平下降,但是 Gli2 的 mRNA 水平并未降低,同时肺纤维化程度也并未减轻。而给予 Gli1 和 Gli2 抑制剂 GANT61 处理组, Gli1、Gli2 均降低,同时肺纤维化程度减轻。李华等^[27]在研究实验中发现,采用 TGF- β 1 诱导 A549 细胞发生上皮间质转化的过程中伴随着 Gli1 mRNA 及蛋白的表达升高,而 Gli1 作为 Hedgehog 信号通路的主要信号转导因子,其表达升高提示在 TGF- β 1 诱导 A549 细胞发生上皮间质转化的过程中,可能存在 Hedgehog 信号通路的异常激活。

3.5 Hedgehog 与皮肤纤维化

皮肤纤维化发生在很多疾病中,不仅影响美观,而且发病原因不明,一直是困扰人类的难题。Horn A 等^[28]研究发现给予小鼠 HH 信号通路阻滞剂 LDE223 后, Gli1 和 Gli2 的表达量在表皮和真皮细胞表达量均有不同程度下降,同时皮肤纤维化程度减轻。赵孝开等^[29]发现在增生性瘢痕成纤维细胞中, SHH 和 Gli1 蛋白的表达较正常皮肤成纤维细胞高,其差异具有统计学意义,提示 SHH 和 Gli1 蛋白与增生性瘢痕的形成存在一定的联系,HH 信号通路的异常激活,可能参与了增生性瘢痕的形成和发展。黄和平等^[30]研究发现,人瘢痕疙瘩组织与正常皮肤组织比较,与 HedgeHog 信号相关的 LncRNAs 与 mRNAs 有明显差异性表达,可能与瘢痕疙瘩的发生发展及转归密切相关。杨蓓蓓等^[31]研究发现 Sufu 在皮肤发育过程中调节表皮角质形成细胞和真皮成纤维细胞的特性,可通过抑制 HedgeHog 信号通路来延缓伤口愈合。

4 结语

纤维化疾病已成为影响人类健康的世界性难题,当前对于纤维化疾病治疗仍无特效药物,寻找抗纤维化治疗的新靶

点,一直是纤维化疾病研究的难点与热点。HH 信号通路是目前纤维化疾病研究的热点通路之一,大量实验研究表明,HH 信号通路参与了心、肝、肺、肾和皮肤等组织器官纤维化疾病的发生和发展,抑制 HH 信号通路,能有效延缓纤维化疾病的发生和发展,但其具体作用机制尚未完全明确。因此有必要进一步研究和探讨 HH 信号通路在纤维化疾病发生、发展中的作用机理,为治疗人类纤维化疾病提供新的靶向药物。

参考文献

- [1] Nusslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 1980;287(5785):795-801.
- [2] Forbes AJ, Nakano Y, Taylor AM, Ingham PW. Genetic analysis of hedgehog signalling in the *Drosophila* embryo. *Dev Suppl* 1993;115-124.
- [3] Dugum M, Hanouneh I, McIntyre T, et al. Sonic hedgehog signaling in hepatocellular carcinoma: a pilot study [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(3):369-374.
- [4] Ertao Z, Jianhui C, Chuangqi C, et al. Autocrine Sonic hedgehog signaling promotes gastric cancer proliferation through induction of phospholipase C γ 1 and the ERK1/2 pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35:63.
- [5] 徐珊珊, 韩玉贞, 马文浩, 等. 乳腺原发癌和淋巴结转移癌中 Hedgehog 信号蛋白的表达及意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(11):1198-1201.
- [6] 夏含笑, 刘陶文, 沈冰, 等. 鼻咽癌组织中 Gli1 蛋白表达及其临床意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 32(3):320-322.
- [7] 包和婧, 马树东. Shh 信号通路对小鼠胚胎肺发育的调控作用 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(03):274-282.
- [8] Yu Fujun., Geng Wujun., Dong Peihong., Huang Zhiming., Zheng Jianjian., (2018). LncRNA-*MEG3* inhibits activation of hepatic stellate cells through SMO protein and miR-212. *Cell Death Dis*, 9, 1014.
- [9] 刘燕, 耿玉聪, 徐洪, 等. Ac-SDKP 调控 Gas/Gai 信号抑制大鼠矽肺纤维化的作用 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2017, 38(01):24-28.
- [10] Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol*, 2010, 225:631-637.
- [11] 肖松林. GANT61 通过下调 Gli1 改善成年小鼠实验性心肌梗死后心肌纤维化的研究 [D]. 重庆医科大学, 2017.

- [12] 沈筱云,罗健东. 音猬因子在正常小鼠和糖尿病小鼠心肌中的表达比较[J]. 广州医学院学报,2007(06):1-4.
- [13] Hyun J,Choi SS,Diehl AM,et al.Potential role of Hedgehog signaling and microRNA-29 in liver fibrosis of IKK β -deficient mouse[J]. J Mol Histol,2014,45(1):103-112.
- [14] Chen Y,Choi SS,Michelotti GA,et al.Hedgehog controls hepatic stellate cell fate by regulating metabolism[J].Gastroenterology,2012,143(5):1319-1329.
- [15] Philips GM,Chan IS,Swiderska M,et al.Hedgehog signaling antagonist promotes regression of both liver fibrosis and hepatocellular carcinoma in a murine model of primary liver cancer[J].PLoS One,2011,6(9):e23943.
- [16] Sicklick JK,Li YX,Choi SS,et al.Role for hedgehog signaling in hepatic stellate cell activation and viability[J].Lab Invest,2005,85(11):1368-1380.
- [17] CHEN Y,CHOI SS,MICHELOTTI GA,et al.Hedgehog controls hepatic stellate cell fate by regulating metabolism[J].Gastroenterology,2012,143(5):1319-1329.
- [18] Pereira Tde A,Witek RP,Syn WK,et al.Viral factors induce Hedgehog pathway activation in humans with viral hepatitis,cirrhosis,and hepatocellular carcinoma[J].Lab Invest,2010,90(12):1690-1703.
- [19] Kumar V,Mondal G,Dutta R,et al.Co-delivery of small molecule hedgehog inhibitor and miRNA for treating liver fibrosis[J].Biomaterials,2016,76:144-156.
- [20] Fabian S L,Penchev R R,St-Jacques B,et al.Hedgehog-Gli pathway activation during kidney fibrosis[J].Am J Pathol,2012,180(4):1441-1453.
- [21] Bai Y,Lu H,Wu C,et al.Resveratrol inhibits epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis by antagonizing the hedgehog signaling pathway[J].Biochem Pharmacol,2014,92(3):484-493.
- [22] Ding H,Zhou D,Hao S,et al.Sonic hedgehog signaling mediates epithelial-mesenchymal communication and promotes renal fibrosis [J].J Am Soc Nephrol,2012,23(5):801-813.
- [23] Latchoumycandane C,Hanouneh M,Nagy L E,et al.Inflammatory PAF receptor signaling initiates hedgehog signaling and kidney fibrogenesis during ethanol consumption[J].PLoS One,2015,10(12):e0145691.
- [24] 侯世会,李艺,官涛,等.Sonic hedgehog 蛋白在糖尿病肾脏病肾间质纤维化中的表达及临床意义[J].临床肾脏病杂志,2017,17(05):276-281.
- [25] 李利华,卢滨,吴红科,等.干扰 TRPM7 对人肺成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(01):35-41.
- [26] MOSHAI EF,W&MEAU-STERVINO L,CIGNA N,et al.Targeting the hedgehog-glioma-associated oncogene homolog pathway inhibits bleomycin-induced lung fibrosis in mice[J].Am J Respir Cell Mol Biol,2014,51(1):11-25.
- [27] 李华,达丽隽,范卫东,等.Hedgehog 信号通路在 TGF- β 1 诱导肺腺癌 A549 细胞上皮-间质转化中的作用[J].肿瘤,2014,34(05):397-403.
- [28] Horn A,Kireva T,Palumbo-Zerr K,et al.Inhibition of hedgehog signalling prevents experimental fibrosis and induces regression of established fibrosis[J].Ann Rheum Dis,2012,71(5):785-789.
- [29] 赵孝开,娄季鹤,夏成德等.Shh 及 Gli-1 蛋白在人增生性瘢痕和正常皮肤成纤维细胞中的表达及意义[J].中国美容整形外科杂志,2017,28(06):335-337+357.
- [30] 黄和平.HedgeHog 信号通路和 EMT 相关 LncRNAs 在瘢痕疙瘩中的表达研究[D].南昌大学,2018.
- [31] 杨蓓蓓.Sufu 在皮肤创伤修复和皮肤纤维化中的作用及其机制研究[D].浙江大学,2018.