

Sonic Hedgehog: İnflamatuvar Hastalıklar ve Sinyalizasyon

Nilüfer Güler^Y, İrem Coşkuntan^E

Çeşitli hücre ve dokuların büyüme, farklılaşma ve çoğalma mekanizmalarını düzenleyen **Sonic Hedgehog (Shh) sinyal yolağı** birden fazla düzenleyici ve efektör içermektedir^{1,2}. Bununla birlikte, omurgalı ve omurgasızların embriyonik gelişiminden, kök hücre oluşumundan ve organ rejenerasyonundan da sorumludur³. Yapılan çalışmalarda Shh sinyalizasyonunun özellikle insanda meydana gelen pek çok kanser türünde önemli bir role sahip olduğu rapor edilmiştir⁴⁻⁶. Shh sinyal yolağı; tümör oluşumunda, yayılmasında ve terapötik yanıtta aktif olmasının yanı sıra yetişkin dokularının homeostazı ve rejenerasyonunda yüksek oranda evrimsel olarak korunmuş bir mekanizmadır⁷⁻¹².

Son zamanlarda Shh sinyal yolağının alerji, atopik dermatit (egzama), romatoid artrit (iltihaplı romatizma/ RA) veya Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklardaki rolüne dair kanıtlar ortaya çıkmıştır¹³. Bu derlemede, Shh sinyal yolağının inflamatuvar hastalıklarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Hedgehog Sinyal Yolağı

Hedgehog (Hh) sinyal iletimi, aktive durumdaki bir ligandın hücrelerinden ayrılması ve ekstrasellüler matrikste ilerleyerek aşağı akış (downstream) reseptörlerine bağlanmasıyla gerçekleşmektedir; bununla birlikte yolak, proteinleri ligand olarak da görev almakta olan üç Hh geni (*Shh*, *Hint hedgehog* (*Ihh*), *Desert hedgehog* (*Dhh*))

tarafından düzenlenmektedir¹⁴. Hedgehog sinyal yolağı **kanonik hedgehog** ve **kanonik olmayan hedgehog** olarak ikiye ayrılmaktadır¹⁵. İlk olarak *Drosophila melanogaster* model organizmasında keşfedilmiş olan Hh sinyal iletiminin omurgalılarda ve omurgasızlarda bazı farklılıkları mevcuttur. *Drosophila*'da bir Hh genine karşılık omurgalılarda üç Hh geni bulunmaktadır. *Drosophila*'da yalnızca glioma ilişkili onkogen (Gli) protein ve Cubitus interruptus (Ci); omurgalılarda ise üç Gli proteini (Gli1-3) görev almaktadır¹⁶. Son olarak omurgalılarda Hh sinyal iletimi embriyogenez ve gelişimde görevli hücresel antenler olan birincil silyumda (PC) meydana gelirken; omurgasızlarda Cos2/Fu/SuFu (Costal2, fused, suppressor of fused) içeren bir sitoplazmik komplekste meydana gelmektedir^{17,18}. SuFu, omurgalı kanonik Hh sinyalizasyonunun kritik bir negatif düzenleyicisidir ve Gli proteinlerinin nükleer translokasyonunu önlemektedir¹⁹. Ek olarak, Hh sinyal yolunun negatif düzenleyicisi olan *Protein Yamalı Homolog 1 (PTCH1)*, normal hücreleri oksidatif ve metabolik strese koruyan Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2'nin (NRF2) hedef genidir. Bu nedenle NRF2'nin kontrolsüz aktivasyonu Hh sinyalini bozarak kanser progresyonunu (ilerlemesini) desteklemektedir²⁰.

Kanonik Hedgehog Yolağı

Hh sinyalizasyonunda G-protein bağı 7-transmembran kapsayan protein Smoothed'in (Smo) fosforile olmasıyla Gli transkripsiyon faktörlerinin (TF) aktivasyonu düzenlenmektedir²¹. Smo, hücre döngüsü ve göçü gibi görevlere sahip olmakla birlikte kanserde aktif rol alarak tümör büyümesini ve kanser kök hücrelerini de etkilemektedir⁵. Shh, glikoproteini hedef hücreye bağlandıktan sonra PTCH1 proteini tarafından işlenmekte ve Smo aktivitesi gerçekleştirilmektedir¹⁹. Shh ligandının yokluğunda PTCH1, Smo'yu inhibe etmektedir²². Gli2 ve Gli3 TF'leri SuFu tarafından sitoplazmada tutularak nükleer translokasyonu engellenmekte ve bu TF'leri proteoliz için hazırlayan protein kinaz A (PKA), kazein kinaz 1 (CK1) ve glikojen sentaz kinaz 3β'yi (Gsk-3 β) sırasıyla fosforilemektedir¹⁶. Böylece, Gli2 ve Gli3'ün inhibitör formlara dönüşümü gerçekleşerek sinyal akışı baskılanmaktadır²³. Shh ligandının varlığında, Shh PTCH1'e bağlanmakta ve omurgalılarda temel Hh sinyali yolu elemanı olan birincil hedgehoga doğru ilerleyen Smo inhibisyonunu serbest hale getirmektedir²⁴. Smo, silyum zarı boyunca sinyal iletimini sürdürmekte ve Gli1 ile Gli2 aktivasyonunu destekleyerek hücre içi sinyal kaskadı sayesinde hedef genlerin ekspresyonu sağlanmaktadır²⁵. Gli aktive olduğunda, silyum yüzeyinde bulunan Ellis-van Creveld (EVC) ve EVC2 kompleksinin yardımıyla SuFu'dan ayrılmaktadır. Ardından ana aktivatör olarak görev alan Gli2A, Gli1, PTCH1 ve hedgehog etkileşimli proteinin

(HHIP) nükleer translokasyonu gerçekleşerek hedef genlerin transkripsiyonu başlatılmaktadır²³. Sinyalizasyonu destekleyen başka hücre yüzeyi proteinleri de bulunmaktadır. Bu yüzey proteinleri Hh ligandlarının bağlanması için gereklidir²⁶. *D. melanogaster*'deki kanonik Hh yolağında, Ihog (interference hedgehog) ve Boi (brother of Ihog); omurgalılar için ise Cdo (cell adhesion molecule (CAM)-related down regulated by oncogenes), Boc (brother of Cdo), büyüme durmasına özgü protein 1 (Gas1) membran proteinleri tanımlanmıştır^{27,28}.

Kanonik Olmayan Hedgehog Sinyal Yolağı

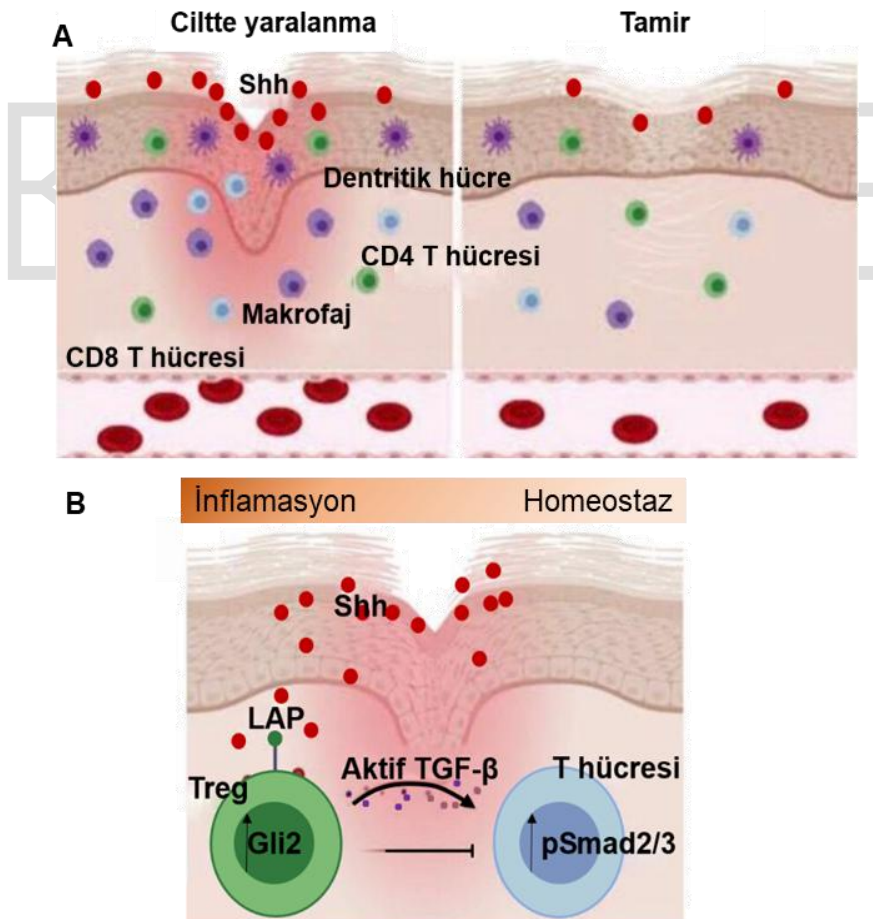
Gli1, Gli2 ve Gli3 aktivasyonu için kanonik olmayan mekanizmalar kullanılarak sinyalleşme kaskadları ile çapraz etkileşimler oluşturulmaktadır¹⁰. Bu sayede, *Gli* genlerinin aktivasyonu ve Gli proteinlerinin post-translasyonel modifikasyonları (PTM) meydana gelmektedir²⁹. Bu yolak, üç alt tipe ayrılmaktadır: **1)** PTCH1 ile çalışan ancak Smo gerektirmeyen kanonik olmayan Hh sinyali; **2)** Gli regülasyonu olmadan Smo fonksiyonları ile çalışan Smo bağımlı/Gli bağımsız kanonik olmayan Hh sinyali ve **3)** Smo-bağımlı / Gli-bağımsız Hh sinyali^{30,31}.

Ciltte Shh Sinyalinin Rolü

Shh, akciğer ve deri gibi birçok epitel dokunun gelişiminde önemlidir³². Çevre ile doğrudan temas halinde olan epidermisin (deri dış tabakası) keratinosit hücreleri vücut patojenlerine karşı savunma hatlarından biridir³³.

Shh, cilt epitelinde ve saç folikülünde yukarı regüle edilmekte ve Gli1 ile PTCH1 molekülleri ise burada eksprese olmaktadır³⁴. Ek olarak, keratinosit proliferasyonunu düzenleyerek cilt bariyerinin bütünlüğünü sağlamakta ve onarımına yardımcı olmaktadır³⁵. Düzensiz Shh sinyali cilt kanserinin sebeplerinden biri olarak bilinmektedir³⁶. Cilt hasarı, yaralanma gibi durumlarda Shh ekspresyonu artarak immün ve inflamatuvar yanıt oluşmasına katkı sağlamaktadır. Örneğin, atopik dermatitli bireylerin epidermisinde PC oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Primer hedgehog

sinyali dendritik hücreleri (DC) artırarak bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır³⁷. T hücrelerinde ise Shh sinyali adaptif bağışıklığı ve yardımcı T hücresi 1'in (Th₁) farklılaşmasını azaltıp T hücre aktivasyonunu artırırken Th₂ yanıtlarını desteklemektedir. Epitel dokularda Shh'nin anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu Shh ekspresyonun yukarı regülasyonu sayesinde gösterilmiştir. Farede atopik dermatitin uyarılmasıyla derideki T düzenleyici (T_{reg}) hücreleri Shh sayesinde devreye girmekte ve deri iltihabına karşı koruma sağlamaktadır (**Şekil 1**)^{19,38}.



Şekil 1. Cilt yaralanması ya da inflamasyonda sonic hedgehog sinyali¹⁹. **A)** Cilt epitel hücrelerin yaralanması durumunda artarak Shh ekspresyonu yukarı regüle edilmektedir. **B)** Deride inflamasyon olduğunda Hh sinyali, bağışıklık hücrelerini düzenleyerek aktivasyonlarını sağlamaktadır. İnflamasyonda, Shh aracılı T_{reg} hücrelerinin aşağı akış sinyalizasyonu, Gli2 aktivitesini ve aktif TGF-β'nin LAP (gecikme ilişkili peptit) ekspresyonunu artırmaktadır. Aktif formdaki TGF-β fosforile durumdaki Smad2/3'ün (pSmad2/3) ekspresyonuna neden olan efektör hücreleri etkilemektedir ve inflamasyona karşı savunma sağlanmaktadır.

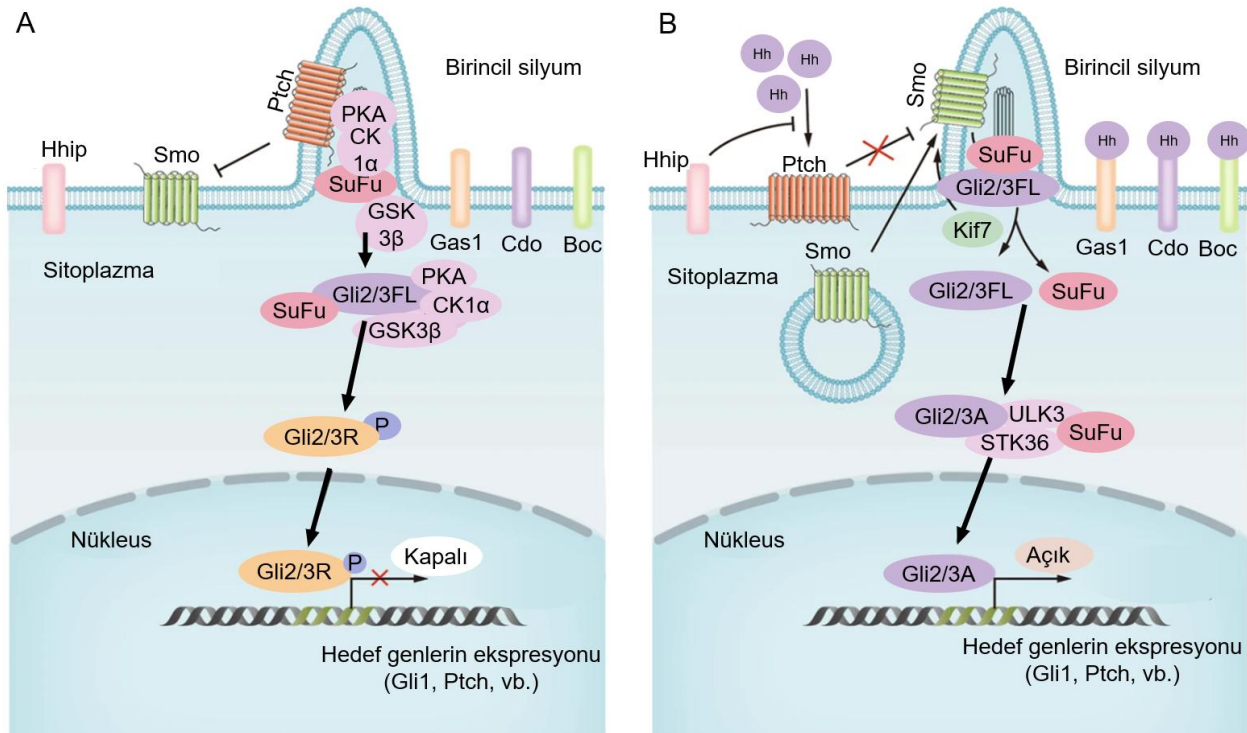
Akciğerde Shh Sinyalinin Rolü

Embriyo ve yetişkin akciğerinde büyüme ve gelişimi ile nefes borusu gelişiminde rol oynayan Shh sinyali⁵, buradaki epitel ve mezenkimal hücre proliferasyonunu düzenlemekte ve akciğer dallanma morfogenezini etkilemektedir³⁹. Özel hava yolu epitellerinin bazılarında önemli ölçüde bulunan Shh, Clara hücrelerinin bronş, bronşiyal ve terminal kese epitellerinde eksprese olmaktadır. Ek olarak, *PTCH1*'in terminal kese mezenkimallerinde yüksek oranda ekspresyonu gözlenmektedir. Shh sinyalinde aktif rol alan *Gli2* ve *Gli3* geninde meydana gelen bir bozuklukta ciddi akciğer defeksiyonları oluşmaktadır⁴⁰. Alerjik astımlı bireyler ve farelerde oluşturulan modellerde Th_2 hücrelerinde oluşan inflamasyonun Shh'nin yukarı regülasyonu nedeniyle olduğu

rapor edilmiştir⁴¹⁻⁴⁴. Özetle, Hh sinyali, kronik akciğer inflamatuvar hastalıkları ve doku yeniden şekillenmesinde görev almaktadır¹⁹.

Bağırsakta Shh Sinyalinin Rolü

Shh yolağı bağırsakta villus oluşumunda⁴⁵, bağırsak kök hücre (ISC) proliferasyonunda⁴⁶, bağırsak epitel homeostazının düzenlenmesinde, inflamasyon ve bağışıklığın düzenlenmesinde görev almaktadır⁴⁷. Shh sinyal bileşenlerinin ekspresyon seviyesi inflamatuvar bağırsak hastalığında (IBD) normal mukozaya göre daha düşüktür. Shh inhibisyonu *Gli1* ve *Gli2*'yi etkileyerek IBD ve kolitle ilişkili kolorektal kanseri (colitis-associated colorectal cancer/ CAC) artırırken; Hh antagonistleri bu hastalıklarda iyileşmeye neden olmaktadır (**Şekil 2**)⁴⁸.



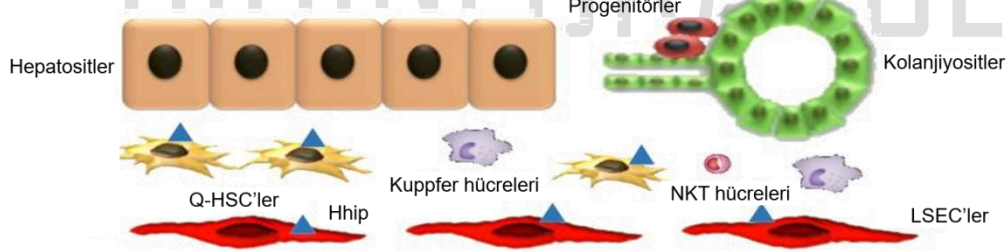
Şekil 2. Bağırsakta sonic hedgehog sinyali⁴⁸. Kanonik Hh sinyal Yolağı. **A)** Hh yokluğunda, PTCH1 birincil silyumda birikerek aktivasyonu baskılamaktadır. **B)** PTCH1, Boc, Cdo ve Gas1'e Hh ligandları bağlandığında, Smo PTCH1 inhibisyonundan salınmaktadır.

Karaciğerde Shh Sinyalinin Rolü

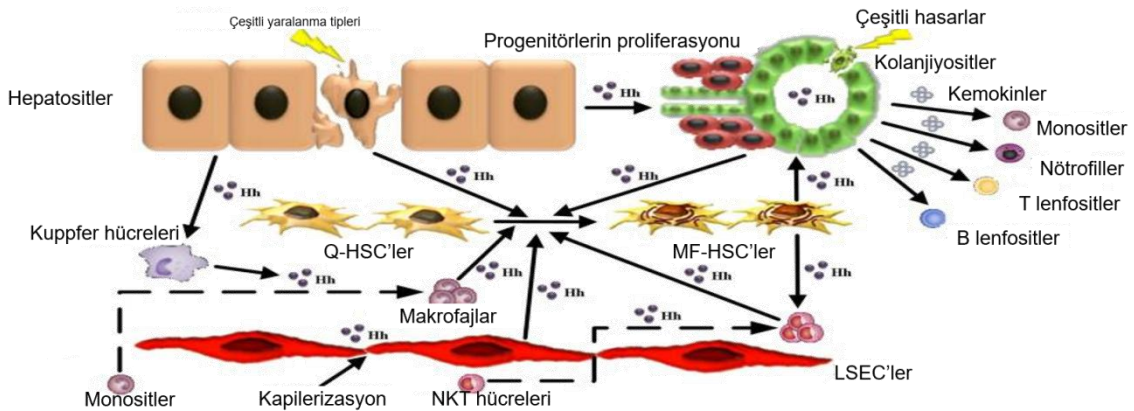
Karaciğer onarımında görev alan ve erişkin dokulara farklılaşabilen progenitörler ile yaralanma gibi durumlarda hasarlı doku üzerinde önemli rolü bulunan miyofibroblastlar Shh ligandı üreterek sinyalizasyonda görev almaktadır. Shh sinyalizasyonu kronik karaciğer rahatsızlığında meydana gelen inflamatuvar yanıtı düzenleyerek, T lenfositleri ve Shh'nin farklı bileşenlerini, timusta eksprese etmektedir⁵. Erken timosit progenitörlerinin (olgunlaşmamış T lenfosit) farklılaşma ve çoğalma fonksiyonlarını etkilediğinden Shh'nin T lenfosit gelişimini düzenlediğini söylemek mümkündür. Kollajen üretiminden sorumlu sessiz hepatik stellat hücrelerin (Q-HSC'ler) miyofibroblastik

HSC'lere (MF-HSC'ler) dönüşümü, kronik karaciğer hasarı durumunda sıklıkla gözlenen bir durumdur; ayrıca Shh ligandları aktif rol alarak hasar durumunda karaciğer progenitör popülasyonunun hayatta kalmasını ve sayısının artmasını sağlamaktadır⁵⁰. Shh sinyali sayesinde doğal öldürücü T (NKT) hücrelerinin hasarlı karaciğere girmesi ve aktif HSC'leri ortadan kaldırılması mümkün olmaktadır^{49,50}. Hh bileşenlerinin pek çoğu karaciğer inflamasyonunda, rejenerasyonunda ya da fibrojenizde aktif görev almakta; karaciğerde meydana gelen değişikliklerden sorumlu hücreler Hh sinyali üretmekte ya da sinyale cevap vermektedir (**Şekil 3**)⁴⁹.

A) Sağlıklı karaciğer: Hh sinyali yokluğunda



B) Hasarlı karaciğer: Anormal Hh sinyali aktivasyonu



Şekil 3. Karaciğer fibrozu ve yaralanmada sonichedgehog sinyali⁴⁹. A) Sağlıklı karaciğer Q-HSC'lerde, LSEC'ler ve HHIP ekspresyonu dikkate alınarak Hh yolğunun aktivitesi. B) Hasarlı karaciğerde, çeşitli yaralanma türleri, karaciğer epitel hücrelerini (olgun hepatositler ve kolanjiyositler) uyarak Hh ligandını üretmektedir, Q-HSC'lerde, Hh sinyal yolunun anormal aktivasyonuna sebep olan kaskad, HHIP'in baskılanmasıyla aktive olmaktadır.

Sonic Hedgehog'un Romatoid Artrit Hastalığındaki Rolü

Yaygın olarak iltihaplı romatizma olarak bilinen RA, kıkırdak, eklem ya da kemik tutulumuyla nitelendirilen bir inflammatuar hastalıktır⁵¹. Eklem bölgelerinde bulunan sinoviyal zar (sinoviyum) hücre ve damar yapısına sahip değildir. RA'da, sinoviyum da pannus adı verilen kanlanma ve proliferasyona sahip tümörüksü bir doku oluşarak pannus anjiyogenezi meydana gelmektedir⁵². Pannusun temel bileşeni olan fibroblast benzeri sinoviyositler (FLS'ler)⁵³; monositler, B ve T hücreleriyle aktif forma geçerek, eklemde birikmekte ve kıkırdak ya da kemik degradasyonuna neden olmaktadır⁵⁴. RA-FLS'de, sinoviyal dokuda Shh sinyal yolağının aktif bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. İmmünohistokimya ile birlikte sağlıklı bireyler ve RA hastalarının sinoviyal dokusu incelendiğinde; RA'lı bireylerde Shh, Smo ve Gli1 proteinlerinin ekspresyon seviyelerinin anormal derecede yüksek olduğu gözlenmiştir⁵⁵. FLS'ler tümör benzeri davranışı Smo'ya bağlı olarak gerçekleştirmekte, Shh sinyal iletiminde RA-FLS'ler çoğalmakta ve başka hücrelere göç ederek yayılım göstermektedir⁵⁴. Shh' den etkilenen mekanizmalar arasında MAPK/ERK, Rho/ROCK, PI3K/AKT/mTOR, JNK ve TGFβ/SMAD sinyal yolları bulunmaktadır⁵⁶.

Deneyisel Tedaviler

Ghorbaninjad ve arkadaşları, IBD'de Shh sinyalini inceledikleri bir çalışmada, Shh sinyal inhibitörlerinin indüklenmiş epitelyal

mezenkimal geçişe (EMT) neden olduğunu ve bağırsak epitelinde anti-inflammatuar etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bağırsak epitel bariyerinin bir modeli olan Caco-2 hücre hattında Shh sinyal inhibitörleri ile tedavinin EMT belirteçlerinin aşırı ekspresyonu ve inflammatuar koşullar sağlandığında bağırsak epitelinin aşağı düzenlenmesini önlediği tespit edilmiştir⁵⁷. **Liu ve arkadaşları**, Shh sinyalinin önemli aktivatörlerinden biri olan Gli2'nin hasarlı pankreas, karaciğer, akciğer, ince bağırsak ve böbrek gibi dokularda yukarı regüle edildiğini ve bunun iltihaplanmada etkili NF-kβ aktivasyonunun sonucu olduğunu göstermiştir. Mekanizma, sistemik inflammatuar yanıtı yansıtmaktadır⁵⁸. Shh sinyali üzerinde düzenleme yapan bir başka çalışmada ise **Lv ve arkadaşları**, oksidatif stres ve epitel bariyer disfonksiyonu gibi IBD patolojisine katkıda bulunan özellikleri inhibe etmek amacıyla güçlü bir antioksidan olan ve anti-apoptotik özelliklere sahip polidatin'e odaklanmıştır; böylece akut kolit hastalığına sahip farelerde, polidatin ve Shh inhibitörlerin etkinliği incelenmiştir. Polidatin tedavisinin Shh sinyal yolunu düzenlediği, PTCH1, Smo ve Gli1'in de transkripsiyon ve translayon sırasında yukarı regüle olduğu raporlanmıştır⁵⁹. Son olarak **Yanez ve arkadaşları**, Shh'nin alerjik astımdaki indüksiyonu ve şiddeti üzerine yaptıkları araştırmalarında, IL-4 ve IL-13 indüksiyonunun, Smo ekspresyonunun ve akciğer dokusunda müsin geninin (Muc5ac) azaldığını göstermiştir. T hücrelerine yollanan Shh sinyalleri sayesinde Th₂'de meydana

gelen hücre farklılaşmasına katkıda bulunulmasının aksine Smo inhibisyonu ile Th₂ farklılaşmasının azaldığı ve Muc5ac'in aşağı regüle edilerek alerjik hava yolu inflamasyonunu azalttığı veya önlediği öne sürülmüştür⁴².

Sonuç olarak, Shh sinyali; omurgalı ve omurgasız canlıların embriyo gelişimi, kanser oluşumu ve gelişimi, inflamatuvar hastalıkların gelişimi, doku onarımı ve hücre proliferasyonu gibi pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte kilit

rol oynayan bir iletimdir. Shh sinyal iletimi bileşenlerinin çeşitli transkripsiyon faktörleri ile etkileşim içinde olması ve birçok sinyal yolağını etkilemesi terapötik ilaçlara direnç gösterilmesine ve inflamatuvar hastalıklar üzerinde kesin bir tedavi yöntemi geliştirilememesine neden olmaktadır. Shh sinyal inhibitörleri kullanılarak yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesinin gelecekte birçok inflamatuvar hastalığın ve kanserin erken tespitine öncü olacağı düşünülmektedir.

BIOINFORANGE

Referanslar:

- Smelkinson, M. G. (2017). The Hedgehog signaling pathway emerges as a pathogenic target. In *Journal of Developmental Biology* (Vol. 5, Issue 4, pp. 14-23). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/jdb5040014>
- Rimkus, T. K., Carpenter, R. L., Qasem, S., Chan, M., & Lo, H. W. (2016). Targeting the sonic hedgehog signaling pathway: Review of smoothened and GLI inhibitors. In *Cancers* (Vol. 8, Issue 2, pp. 22-34). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers8020022>
- Zheng, L., Rui, C., Zhang, H., Chen, J., Jia, X., Xiao, Y. (2019). Sonic hedgehog signaling in epithelial tissue development. *Regenerative Medicine Research* (Vol. 7, pp. 13-20). <https://doi.org/10.1051/rmr/190004>
- Petty, A. J., Wang, X., Dai, R., Heyman, B., Hsu, D., Huang, X., Yang, Y. (2019). Hedgehog signaling promotes tumor-associated macrophage polarization to suppress intratumoral CD8+ T cell recruitment. *J. Clin. Invest.* (Vol. 129, pp. 5151-5162). <https://doi.org/10.1172/JCI128644>
- Jeng, K. S., Chang, C. F., Lin, S. S. (2020). Sonic Hedgehog Signaling in Organogenesis, Tumors and Tumor Microenvironments. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 3, pp. 758-778). <https://doi.org/10.3390/ijms21030758>
- Kong, J. H., Siebold, C., & Rohatgi, R. (2019). Biochemical mechanisms of vertebrate hedgehog signaling. In *Development* (Cambridge) (Vol. 146, Issue 10). Company of Biologists Ltd. <https://doi.org/10.1242/dev.166892>
- Carpenter, R. L., & Ray, H. (2019). Safety and Tolerability of Sonic Hedgehog Pathway Inhibitors in Cancer. In *Drug Safety* (Vol. 42, Issue 2, pp. 263–279). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0777-5>
- Grund-Gröschke, S., Stockmaier, G., & Aberger, F. (2019). Hedgehog/GLI signaling in tumor immunity-New therapeutic opportunities and clinical implications. In *Cell Communication and Signaling* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0459-7>
- Skoda, A. M., Simovic, D., Karin, V., Kardum, V., Vranic, S., & Serman, L. (2018). The role of the hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. In *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* (Vol. 18, Issue 1, pp. 8–20). Association of Basic Medical Sciences of FBiH. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2018.2756>
- Girardi, D., Barrichello, A., Fernandes, G., & Pereira, A. (2019). Targeting the hedgehog pathway in cancer: Current evidence and future perspectives. In *Cells* (Vol. 8, Issue 2). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cells8020153>
- Sternberg, C., Gruber, W., Eberl, M., Tesanovic, S., Stadler, M., Elmer, D. P., Schleiderer, M., Grund, S., Roos, S., Wolff, F., Kaur, S., Mangelberger, D., Lehrach, H., Hache, H., Wierling, C., Laimer, J., Lackner, P., Wiederstein, M., Kasper, M., ... Aberger, F. (2018). Synergistic cross-talk of hedgehog and interleukin-6 signaling drives growth of basal cell carcinoma. *International Journal of Cancer* (Vol. 143, Issue 11, pp. 2943–2954). <https://doi.org/10.1002/ijc.31724>
- Leavitt, E., Lask, G., Martin, S. (2019). Sonic Hedgehog Pathway Inhibition in the Treatment of Advanced Basal Cell Carcinoma. *Current Treatment Options in Oncology* (Vol. 20 Issue 11). <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0683-9>
- Palla, M., Scarpato, L., diTrollo, R., & Ascierto, P. A. (2022). Sonic hedgehog pathway for the treatment of inflammatory diseases: implications and opportunities for future research. In *Journal for Immuno Therapy of Cancer* (Vol. 10, Issue 6). BMJ Publishing Group.

<https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004397>

<https://doi.org/10.1101/csh.perspect.a028175>

<https://doi.org/10.3390/cells11162523>

14. Abramyan, J. (2019). Hedgehog signaling and embryonic craniofacial disorders. In *Journal of Developmental Biology* (Vol. 7, Issue 2). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/JDB7020009>
15. Ahshi, T., Shannon, R., Trimble, W. S. (2022). The complex web of canonical and non-canonical Hedgehog signaling. *Bioessays* (Vol. 44 Issue 3). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/bies.202100183>
16. Montagnani, V., Stecca, B. (2019). Role of Protein Kinases in Hedgehog Pathway Control and Implications for Cancer Therapy. In *Journal of Cancers* (Vol. 11, Issue 4, pp. 449-464). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers11040449>
17. Wang, B., Liang, Z., & Liu, P. (2021). Functional aspects of primary cilium in signaling, assembly and microenvironment in cancer. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 236, Issue 5, pp. 3207–3219). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.30117>
18. Bangs, F., & Anderson, K. v. (2017). Primary cilia and Mammalian Hedgehog signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* (Vol. 9 Issue 5).
19. Lau, C. I., Yanez, D C., Papaioanou, E., Ross, S., Crompton, T. (2021). Sonic Hedgehog signalling in the regulation of barrier tissue homeostasis and inflammation. *The FEBS Journal*. <https://doi.org/10.1111/febs.16222>
20. Liu, P., Dodson, M., Fang, D., Chapman, E., Zhang, D. D. (2020). NRF2 negatively regulates primary ciliogenesis and hedgehog signaling. *PLOS Biology* (Vol. 18 Issue 2). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000620>
21. Liu, A. (2019). Proteostasis in the Hedgehog signaling pathway. In *Seminars in Cell and Developmental Biology* (Vol. 93, pp. 153–163). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.10.009>
22. Jeng, K. S., Jeng, C. J., Jeng, W. J., Sheen, I. S., Li, S. Y., Leu, C. M., Tsay, Y. G., Chang C. F. (2019). Sonic hedgehog signaling pathway as a potential target to inhibit the progression of hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters* (Vol. 18, Issue 5, pp. 4377-4384) Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10826>
23. Suchors, C., Kim, J. (2022). Canonical Hedgehog Pathway and Noncanonical GLI Transcription Factor Activation in Cancer. *Cells* (Vol. 11, Issue 16).
24. Hosoya, A., Shalehin, N., Takebe, H., Shimo, T., Irie, K. (2020). Sonic Hedgehog Signaling and Tooth Development. *International Journal of Molecular Science* (Vol. 21, Issue 5, pp. 1587-1595) MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/ijms21051587>
25. Zhang, Z., Shen, L., Law, K., Zhang, Z., Liu, X., Hua, H., Li, S., Huang, H., Yue, S., Hui, C.-C. (2017). Suppressor of Fused Chaperones Gli Proteins to Generate Transcriptional Responses to Sonic Hedgehog Signaling. *Mol. Cell. Biol.* (Vol.37, pp.421-438). <https://doi.org/10.1128/MCB.00421-16>
26. Sasai, N., Toriyama, M., Kondo, T. (2019). Hedgehog Signal and Genetic Disorders. *Sec. Stem Cell Research* (Vol. 10) *Frontiers in Genetics* <https://doi.org/10.3389/fgen.2019.01103>
27. Wu, X., Zhang, Y., Chuang, K.-H., Cai, X., Ajaz, X., Zheng, X. (2019). The Drosophila Hedgehog receptor component Interference hedgehog (Ihog) mediates cell-cell interactions through trans-homophilic binding. *Journal of Biological Chemistry* (Vol.294, Issue 33, pp. 12339-12348) *Cell Biology*. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008744>
28. Kim, Y., Le, J., Seppala, M., Cobourne, M. T., Kim,

- S.-H. (2020). Ptch2/Gas1 and Ptch1/Boc differentially regulate Hedgehog signalling in murine primordial germ cell migration. *Nature Communications*.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15897-3>
29. Pietrobono, S., Gagliardi, S., Stecca, B. (2019). Non-canonical Hedgehog Signaling Pathway in Cancer: Activation of GLI Transcription Factors Beyond Smoothed. *Sec. Stem Cell Research (Vol.10) Frontiers in Genetics*.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389%2Ffgene.2019.00556>
30. Xin, M., Ji, X., De La Cruz, L. K., Thareja, S., Wang, B. (2017). Strategies to target the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy. *WILEY (Vol. 38, Issue 3 pp. 870-913)*.
<https://doi.org/10.1002/med.21482>
31. Thauvin, M., Sousa, R. M., Alves, M., Volovitch, M., Vríz, S., Rampon, C. (2022). An early Shh-H2O2 reciprocal regulatory interaction controls their generative program during zebrafish fin regeneration. *Journal of Cell Science (Vol.135, Issue 16) The Company of Biologists*.
<https://doi.org/10.1242/jcs.259664>
32. Wang, X.-Z., Zhang, H.-H., Qian, Y.-L., Tang, L. F. (2019). Sonic hedgehog (Shh) and CC chemokine ligand 2 signaling pathways in asthma. *Journal of The Chinese Medical Association (Vol.82 Issue 5, pp.343-350)*.
<https://journals.lww.com/jcma/toc/2019/05000>
33. Brock, R. E., Kuppevelt, T.H., Daamen, W.F. (2019). Regenerative medicine of the skin: Quantitative and qualitative analyses. *Radboud University Medical Center and Netherlands society for Biomaterials and Tissue Engineering (Vol.)*.
<http://hdl.handle.net/2066/212646>
34. Lim, C. H., Sun, Q., Ratti, K., Lee, S.H., Zheng, Y., Takeo, M., Lee, W., Rabbani, P., Plikus, M.V., Cain, J.E. (2018). Hedgehog stimulates hair follicle neogenesis by creating inductive dermis during murine skin wound healing. *Nature Communications (Vol. 9, pp. 4903-4914)*.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07142-9>
35. Li, J., Yuan, Y., He, J., Feng, J., Han, X., Jing, J., Ho, T.-H., Xu, J., Chai, Y. (2018). Constitutive activation of hedgehog signaling adversely affects epithelial cell fate during palatal fusion. *Developmental Biology (Vol. 441, Issue 1, pp. 191-203) Elsevier Ltd*.
<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.07.003>
36. Raleigh, D.R., Reiter, J.F. (2019). Misactivation of Hedgehog signaling causes inherited and sporadic cancers. *Journal of Clinvar Investigation (Vol. 129, pp. 465-475)*.
<https://doi.org/10.1172/jci120850>
37. Toriyama, M., Rizaldy, D., Nakamura, M., Fujita, F., Morita, A., & Ishii, K. J. (2020) Immunological role of primary cilia of dendritic cells in human skin disease. *Biorxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2020.02.04.933333>
38. Papaioannou, E., Yanez, D. C., Ross, S., Lau, C. I., Solanki, A., Chawda, M. M., Virasami, A., Ranz, I., Ono, M., O'Shaughnessy, R., F., L. (2019). Sonic Hedgehog signaling limits atopic dermatitis via Gli2-driven immunoregulation. *Journal of Clinvar Investigation (Vol.129, pp. 3153-3170)*.
<https://doi.org/10.1172/jci125170>
39. Chanda, D., Otoupalova, E., Smith, S. R., Volckaert, T., Langhe, S. P., Thannickal, V. J. (2018). Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med. (Vol.65, pp.56-69)*.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.08.004>
40. Zeng, L.H., Barkat, M. Q., Syed, S. K., Shah, S., Abbas, g., Xu, c., Mahdy, A., Hussain, N., Hussain, L., Majeed, A., Khan, K.-R., Wu, X., Hussain, M. *Cells (Vol.11, Issue 5, pp. 1774-1792) MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute*.
<https://www.mdpi.com/2073-4409/11/11/1774/html>
41. Xu, C., Zou, C., Hussain, M., Shi, W., Sha, Y., Jiang, Z., Wu, X., Lu, M., Wu, J., Xie, Q., Ke, Y., Long, F., Tang, L., Wu, X. (2018). High expression of Sonic hedgehog in allergic airway

- epithelia contributes to goblet cell metaplasia. *Mucosal Immunology* (Vol.11, Issue 5, pp. 1306-1315).
<https://doi.org/10.1038/s41385-018-0033-4>
42. Yanez, D. C., Papaioannou, E., Chawda, M. M., Rowell, J., Ross, S., Lau, C., Crompton, T. (2021). Systemic Pharmacological Smoothened Inhibition Reduces Lung T-Cell Infiltration and Ameliorates Th2 Inflammation in a Mouse Model of Allergic Airway Disease. *Frontiers in Immunology* (Vol. 12).
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.737245>
 43. Standing, A. S., I., Yanez, D. C., Ross, R., Crompton, T., Furmanski, A. L. (2017). Frontline Science: Shh production and Gli signaling is activated in vivo in lung, enhancing the Th2 response during a murine model of allergic asthma. *Journal Leukoc Biology* (Vol.102, Issue 4, pp. 965-976).
<https://doi.org/10.1189/jlb.3HI1016-438RR>
 44. Wang, X., Xu, C., Ji, J., Cai, Y., Shu, Y., Chao, Y., Wu, X., Zou, C., Wu, X., Tang, L. (2020). IL-4/IL-13 upregulates Sonic hedgehog expression to induce allergic airway epithelial remodeling. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* (Vol.318, Issue, 5, pp.888-899).
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00186.2019>
 45. Zou, Y., Song, W., Zhou, L., Mao, Y., Hong, W. (2019). House dust mite induces Sonic hedgehog signaling that mediates epithelial mesenchymal transition in human bronchial epithelial cells. *Molecular Medicine Reports* (Vol. 20 Issue 5 pp. 4674-4682).
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10707>
 46. Maimets, M., Pedersen, M., T., Guiu, J., Dreier, J., Thodberg, M., Antoku, Y., Schweiger, P. J., Rib, L., Bressan, R. B., Miao, Y., Garcia, K. C., Sandelin, A., Serup, P., Jensen, K. B. (2022) Mesenchymal-epithelial crosstalk shapes intestinal regionalisation via Wnt and Shh signalling. *Nature Communication* (Vol. 13 Issue 1 pp. 715-727).
<https://doi.org/10.3390/ijms21030758>
 47. Santos, A. J. M., Lo, Y. H., Mah, A. T., &Kuo, C. J. (2018). The Intestinal Stem Cell Niche: Homeostasis and Adaptations. In *Trends in Cell Biology* (Vol. 28, Issue 12, pp. 1062–1078). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.08.001>
 48. Xie, Z., Zhang, M., Zhou, G., Lin, L., Han, J., Wang, Y., Li, L., He, Y., Zeng, Z., Chen, M., & Zhang, S. (2021). Emerging roles of the Hedgehog signalling pathway in inflammatory bowel disease. In *Cell Death Discovery* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature.
<https://doi.org/10.1038/s41420-021-00679-7>
 49. Shen, X., Peng, Y., &Li, H. (2017). Theinjury-related activation of hedgehog signaling pathway modulates the repair-associated inflammation in liver fibrosis. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 8). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01450>
 50. Walton, K. D., &Gumucio, D. L. (2020). Hedgehog Signaling in Intestinal Development and Homeostasis. *Annual Review of Physiology* (Vol. 83, pp. 359-380).
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-094324>
 51. Zhu, S., Dang, J., Shi, Y., Feng, X., Hu, Y., Lin, L., Huang, J. (2022). Sonic hedgehog promotes synovial inflammation and articular damage through p38 mitogen-activated protein kinase signaling in experimental arthritis. *Journal of Autoimmunity* (Vol.132) Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102902>
 52. Yin, G., Yang, C., Wu, G., Yu, X., Tian, Q., Chen, D., Cao, B., Zhao, L., Xu, N., Jin, S., Zhang, W., Wang, J. (2021). The protein-protein interaction between connective tissue growth factor and annexin A2 is relevant to pannus formation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research&Therapy* (Vol.23) SPRINGER NATURE.
<https://doi.org/10.1186/s13075-021-02656-y>
 53. Hu, Z., Chen, Y., Zhu, S., Feng, X., Zhang, B.,

- Huang, J. (2022). Sonic Hedgehog Promotes Proliferation and Migration of Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis via Rho/ROCK Signaling Journal of Immunology Research (Vol.2022) <https://doi.org/10.1155/2022/3423692>
54. Liu, F., Feng, X. X., Zhu, S. L., Huang, H. Y., Chen, Y. D., Pan, Y. F., June, R. R., Zheng, S. G., Huang, J. L. (2018). Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Proliferation and Migration of Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis via MAPK/ERK Signaling Pathway Sec. Inflammation (Vol.9) Frontiers in Immunology. <https://doi.org/10.3389/fim mu.2018.02847>
55. Su, Y., Xing, H., Kang, J., Bai, L., Zhang, L. (2022). Role of the hedgehog signaling pathway in rheumatic diseases: An overview Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders (Vol.13) Frontiers in Immunology. <https://doi.org/10.3389/fim mu.2022.940455>
56. Zhu, S., Ye, Y., Shi, Y., Dang, J., Feng, X., Chen, Y., Liu, F., Olsen, N., Huang, J., Zheng, S. G. (2020). Sonic Hedgehog Regulates Proliferation, Migration and Invasion of Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis via JNK Signaling Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders (Vol.11) Frontiers in Immunology. <https://doi.org/10.3389/fim mu.2020.01300>
57. Ghorbaninjad, M., Meyfour, A., Maleknia, S., Shahrokh, S., Alitappeh, M., Aghdaei, H. (2022). Inhibition of epithelial Shh signaling exerts a dual protective effect against inflammation and epithelial-mesenchymal transition in inflammatory bowel disease. Toxicol In Vitro (Vol.64, pp. 256-263). <https://doi.org/10.1016/j.inti mp.2018.09.009>
58. Liu, Z., Lai, K., Xie, Y., He, X., Zhou, X. (2018). Gli2 Mediated Activation of Hedgehog Signaling Attenuates Acute Pancreatitis via Balancing Inflammatory Cytokines in Mice. Cellular Physiology and Biochemistry (Vol.48, pp.120-130). <https://doi.org/10.1159/000 491668>
59. Lv, T., Shen, T., Yang, L., Diao, W., Yang, Z., Zhang, Y., Yu, S., Li, Y. (2018). Polydatin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by decreasing oxidative stress and apoptosis partially via Sonic hedgehog signaling pathway.. International Immunopharmacology (Vol. 64, pp. 256-263). <https://doi.org/10.1016/j.inti mp.2018.09.009>