



La vía Sonic Hedgehog en el sistema nervioso : del embrión al tumor

Nicolás Yory Montalvo¹  , Felipe Velásquez García² , Lina V. Becerra-Hernández^{1,3} 

Resumen

Introducción: la vía Sonic Hedgehog regula procesos clave en el desarrollo del sistema nervioso central, como la especificación neuronal, la migración celular y la proliferación de células precursoras en el cerebelo. Su disfunción está asociada a diversas patologías cerebrales, incluidos tumores como el meduloblastoma.

Materiales y métodos: este artículo revisa el papel de la vía Sonic Hedgehog en el desarrollo del sistema nervioso central y su implicación en la tumorigénesis cerebral, destacando los paralelismos moleculares entre ambos procesos. Se incluyen estudios que analizan sus funciones en la comunicación celular, su impacto en el neurodesarrollo y su relación específica con el meduloblastoma.

Resultados: la vía Sonic Hedgehog facilita la diferenciación y migración celular en el desarrollo normal, a través de vías canónicas y no canónicas. En tumores como el meduloblastoma, su activación descontrolada favorece la proliferación, invasividad y resistencia a terapias, lo que afecta negativamente el pronóstico de los pacientes.

Discusión: la similitud de los mecanismos de señalización entre el desarrollo normal y la tumorigénesis sugiere que las alteraciones en la vía Sonic Hedgehog pueden reactivar programas celulares propios del desarrollo embrionario en células tumorales. La identificación de factores moduladores de esta vía es crucial para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas.

Conclusiones: a pesar de las diferencias en su regulación, los paralelismos moleculares entre el desarrollo embrionario y la tumorigénesis resaltan la relevancia de estudiar la vía Sonic Hedgehog. Comprender su rol en ambos contextos abre nuevas perspectivas terapéuticas para superar la resistencia en tumores cerebrales.

Palabras clave: Sonic Hedgehog, sistema nervioso, embriogénesis, neurodesarrollo, tumorigénesis, meduloblastoma, mecanismos moleculares.

The Sonic Hedgehog pathway in the nervous system: From embryo to tumor

Abstract

Introduction: The Sonic Hedgehog pathway regulates key processes in central nervous system development, including neuronal specification, cell migration, and precursor cell proliferation in the cerebellum. Its dysfunction is associated with various brain pathologies, including tumors such as medulloblastoma.

Materials and Methods: This article reviews the role of the Sonic Hedgehog pathway in central nervous system development and its implications in brain tumorigenesis, highlighting the molecular parallels between both processes. The review includes studies analyzing its functions in cell communication, its impact on neurodevelopment, and its specific relationship with medulloblastoma.

Results: The Sonic Hedgehog pathway facilitates cell differentiation and migration during normal development through both canonical and non-canonical signaling. In tumors such as medulloblastoma, its uncontrolled activation promotes proliferation, invasiveness, and therapy resistance, negatively affecting patient prognosis.

Discussion: The similarity in signaling mechanisms between normal development and tumorigenesis suggests that alterations in the Sonic Hedgehog pathway may reactivate embryonic developmental programs in tumor cells. Identifying modulatory factors of this pathway is crucial for developing more effective therapeutic strategies.

Conclusion: Despite differences in its regulation, the molecular parallels between embryonic development and tumorigenesis highlight the importance of studying the Sonic Hedgehog pathway. Understanding its role in both contexts opens new therapeutic perspectives for overcoming resistance in brain tumors.

Keywords: Sonic Hedgehog, Nervous system, Embryogenesis, Neurodevelopment, Tumorigenesis, Medulloblastoma, Molecular mechanisms.

- 1 Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia
- 2 Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia
- 3 Centro de Estudios Cerebrales, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Correspondencia/Correspondence:

Lina V. Becerra-Hernández, calle 4B #36-00, Universidad del Valle, sede San Fernando, Cali (Valle del Cauca), Colombia.
Correo-e: lina.becerra@correounivalle.edu.co

Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 12 de noviembre, 2024

Revisado/Revised: 18 de mayo, 2025

Aceptado/Accepted: 16 de julio, 2025

Publicado/Published online: 19 de agosto, 2025

Citation/Citaci3n: Yory Montalvo N, Velásquez García F, Becerra-Hernández LV. La vía Sonic Hedgehog en el sistema nervioso: del embrión al tumor. *Acta Neurol Colomb.* 2025;41(3):e1940. <https://doi.org/10.22379/anc.v41i3.1940>



Introducción

En los vertebrados, el ligando Sonic Hedgehog (Shh), expresado desde las primeras etapas de la embriogénesis, desempeña un papel esencial en la regulación espacial y temporal del desarrollo del sistema nervioso central (1). Durante la organogénesis, Shh actúa como morfógeno, mitógeno y guía molecular, siendo fundamental para la maduración de diversas regiones del cerebro (1-2). Por ejemplo, la señalización mediada por Shh promueve la migración de las neuronas granulares hacia las láminas de Purkinje a través de la glía de Bergmann, un proceso clave para la correcta organización del cerebelo (3-4). Por su parte, la embriogénesis y la carcinogénesis comparten mecanismos celulares básicos, como la proliferación, migración y diferenciación, que requieren de una regulación precisa y coordinada.

En este contexto, las alteraciones en las vías canónicas y no canónicas de Shh, así como en sus funciones fisiológicas, están implicadas en el desarrollo de tumores cerebelosos específicos, incluido el meduloblastoma (5). El meduloblastoma, clasificado como un tumor embrionario neuroepitelial maligno de grado IV (6), es la neoplasia intracraneal más frecuente en pediatría, representando aproximadamente el 15 % de los casos en esta población (7). El estudio de los mecanismos moleculares que regulan el desarrollo normal y su disfunción en patologías como el meduloblastoma podría proporcionar información valiosa para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

El objetivo de esta revisión es describir el papel fundamental de la vía Sonic Hedgehog, tanto en el desarrollo embrionario como en la tumorigénesis del sistema nervioso, con un enfoque en el meduloblastoma. Se proporciona una base comparativa que facilita la comprensión de estos procesos y su potencial utilidad clínica y terapéutica. La revisión narrativa se llevó a cabo mediante una búsqueda en bases de datos como Medline y SciELO, utilizando palabras clave como: "Sonic Hedgehog", "nervous system", "embryogenesis", "neurodevelopment", "tumorigenesis", "meduloblastoma" y "molecular mechanisms". Se seleccionaron artículos en inglés y español publicados en los últimos 20 años, eligiendo aquellos que responden al objetivo planteado por los autores.

Shh en el desarrollo y la diferenciación del tubo neural en vertebrados

La diferenciación del tubo neural sigue un eje ventral-dorsal, controlado por gradientes de concen-

tración molecular que regulan este proceso (1, 8-9). En la región ventral, la proteína Shh desempeña un papel fundamental, mientras que, en la región dorsal, la señalización mediada por la proteína morfogénica ósea (*BMP*, según sus siglas en inglés), modulada por la proteína Noggin, es crítica para los procesos de plegamiento, dorsalización, alargamiento, cierre y formación del tubo neural (10). Estructuralmente, el tubo neural primitivo se identifica como un epitelio cilíndrico pseudoestratificado, simétrico y bilateral, compuesto por células neuroepiteliales elongadas (11). Estas células progenitoras exhiben una orientación apical hacia el lumen del canal central y sus superficies basales forman los bordes laterales del tubo (12).

Durante la proliferación celular, los núcleos de las células progenitoras experimentan un movimiento estereotípico intercinético que regula la exposición de estos a las señales proliferativas (13). Por su parte, la mitosis tiene lugar en la superficie apical del epitelio, mientras que la síntesis del ADN ocurre en las células ubicadas en la superficie basal (14). Este proceso está controlado por un gradiente de señalización Notch que se extiende de manera apical a basal, con mayor actividad en los núcleos del compartimento apical y una regulación descendente hacia la superficie basal (5). Conforme los progenitores neurales se diferencian en neuronas posmitóticas, pierden su anclaje a la superficie apical del epitelio y migran lateralmente para posicionarse basalmente respecto a los cuerpos celulares de los progenitores (2, 15). Este proceso implica la delaminación de la membrana apical mediante una constricción dependiente de actina y miosina, así como el desmantelamiento del cilio primario, una estructura crítica para la transducción de señales de la vía Shh (10, 16).

Las células ubicadas en la línea media ventral del tubo neural se diferencian para formar la placa del piso, una estructura epitelial esencial para el desarrollo neural (17). La interacción de la placa del piso con Sonic Hedgehog (Shh) y la notocorda resulta crucial para el posicionamiento y la especificación de precursores neuroectodérmicos en la médula espinal y el romboencéfalo. Estas señales inducen la diferenciación de progenitores neurales en interneuronas ventrales y motoneuronas (18). En contraste, las células precursoras localizadas lejos de la línea media ventral generan neuronas de relevo sensorial e interneuronas asociadas a regiones dorsales de la médula espinal y el encéfalo posterior, procesos regulados por señales de proteínas Wnt expresadas

en la placa del techo, una banda estrecha de células neuroepiteliales (19). La especificación neuronal depende críticamente de la concentración de Shh, ya que la diferenciación de cada tipo neuronal *in vitro* está correlacionada con la cantidad mínima de Shh requerida, reflejando la distancia desde su fuente de síntesis *in vivo* (20). Neuronas generadas en regiones ventrales del tubo neural necesitan concentraciones más altas de Shh para su inducción (21). La remoción temporal de ligandos Shh provenientes de la notocorda y la placa del piso ha demostrado su importancia en la formación de la lámina perinotocondal, la somatogénesis, y la diferenciación de los precursores del esclerotomo, dermatoma dorsolateral y miotoma, además de regular la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (*VEGF*, según sus siglas en inglés) (22–23). Alteraciones en esta vía, como la eliminación de la notocorda, la inhibición de Shh o la pérdida de sus receptores, provocan la pérdida del eje dorsal-ventral del tubo neural y la ausencia de motoneuronas e interneuronas ventrales (24–26).

Las rutas moleculares de Shh: vías canónica y no canónica

El mecanismo molecular de Shh se organiza en rutas canónicas y no canónicas (27). Ambas dependen críticamente del cilio primario, que también actúa como un centro de integración para otras moléculas señalizadoras, incluidas Wnt, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGF*, según sus siglas en inglés) y *notch* (28). La vía canónica de Shh está compuesta por cuatro elementos clave que interactúan para regular la transcripción de genes objetivo: el receptor patched-1 (*PTCH1*), con 12 dominios transmembrana; Smoothened (*SMO*), un receptor acoplado a proteína G; el regulador negativo supresor de homólogo fusionado (*SUFU*, según sus siglas en inglés); y los factores de transcripción GLI (*GLI1*, *GLI2* y *GLI3*) (29). *GLI1* actúa exclusivamente como activador transcripcional, mientras que *GLI2* y *GLI3* desempeñan roles duales, siendo reguladores positivos o negativos dependiendo de modificaciones postranscripcionales y postraduccionales. *GLI2*, comúnmente considerado un activador, se acumula en el cilio primario y regula la transcripción en respuesta a Shh de manera independiente de los niveles de *GLI3R*, que es predominantemente un represor (30).

La unión de Shh al cilio primario inactiva *PTCH1*, liberando la inhibición sobre *SMO* y permitiendo su

translocación a la membrana ciliar, un paso esencial para la activación de los factores *GLI* (29–30). Una vez activados, los factores *GLI* se trasladan al núcleo, donde promueven la transcripción de genes blanco que amplifican la señalización de Shh. Estos genes incluyen *GLI1* y *PTCH1*, que generan retroalimentación positiva; ciclina *D1* y *MYC*, que estimulan la proliferación celular; *BCL-2*, que inhibe la apoptosis; *ANG1/2*, que favorece la angiogénesis; *Snail*, que facilita la transición epitelio-mesenquimal; y *NANOG* y *SOX2*, que promueven la autorrenovación de células progenitoras (31–32) (figura 1).

En ausencia del ligando Shh, *SUFU* regula negativamente la vía de señalización al unirse directamente a los factores de transcripción *GLI*, reteniéndolos en el citoplasma, facilitando su degradación y evitando la activación de genes blanco (33). *SUFU* también forma un complejo supresor que impide la interacción de *GLI1* con el ADN, lo que inhibe la expresión génica mediada por *GLI1* y convierte esta proteína en su forma reprimida (GLI-R). GLI-R, al translocarse al núcleo, bloquea la transcripción de genes clave como *GLI1* y *PTCH1*. La superación de esta inhibición requiere de la fosforilación de GLI mediada por diversas cinasas, incluidas *PKA*, *PKC*, *GSK3β* y *PIK3* (34). Además, la activación de la histona deacetilasa 1 (*HDAC1*) desempeña un papel crítico en la modulación epigenética de la vía, potenciando la activación de *GLI1* y *GLI2A* (32). En presencia de niveles elevados de Shh en el cilio primario, la desacetilación de *GLI1* y *GLI2* promovida por *HDAC1* incrementa significativamente la activación transcripcional de los genes regulados por esta vía (27, 35).

En las vías no canónicas, la unión de Shh al receptor *PTCH1* libera a *SMO* de su inhibición, lo que induce un cambio conformacional que activa diversas rutas no transcripcionales, sin involucrar directamente la transcripción mediada por *GLI* (27, 36). En este proceso, *SMO* interactúa con proteínas del citoesqueleto y otras moléculas señalizadoras, como proteínas G heterotriméricas y efectores aguas abajo (*RhoA*, *Rac1* y *Cdc42*), que regulan la dinámica del citoesqueleto de actina, crucial para la migración celular (37–39). Así mismo, se ha descrito que la señalización no canónica de Shh puede regular *HES1*, un efector de la vía Notch y también puede interactuar con cascadas como *PI3K/AKT*, *mTOR* o *MAPK*, modulando procesos como la supervivencia, proliferación o migración, dependiendo del contexto celular (40–43).

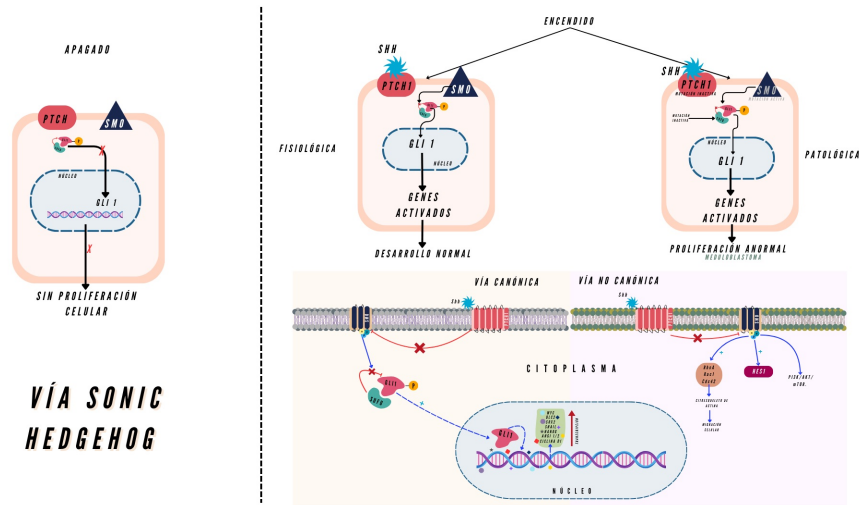


Figura 1. Vías de señalización documentadas para el ligando Shh en el sistema nervioso

Fuente: elaboración propia.

La proteína interactuante con Hedgehog 1, *HHIP1*, una proteína secretada, actúa como antagonista de la señalización de Shh en colaboración con *PTCH1*, restringiendo su propagación a lo largo del tejido neural y manteniendo concentraciones más bajas en las regiones dorsales y distales del tubo neural (44). En contraste, los correceptores transmembrana Cdon, Boc y Gas1 facilitan la transducción de Shh en la región posterior del tubo neural (44). Durante etapas tempranas del neurodesarrollo, estos correceptores refuerzan la señalización de Shh en condiciones de baja concentración de esta proteína, sin embargo, con el aumento de los niveles de Shh, la activación de la vía conduce a una regulación negativa de los correceptores, modulando la intensidad de la señalización y previniendo una activación excesiva. Este mecanismo permite controlar las fluctuaciones de Shh y asegura una distribución continua que garantiza la ventralización adecuada del tubo neural (45). Además de su papel en el tubo neural, estos correceptores están implicados en procesos críticos del desarrollo, como la morfogénesis cerebelosa, craneofacial y la especificación digital (1, 8).

Shh y la evidencia vinculante a tumores

La importancia de las alteraciones en la señalización de Shh en el cáncer se evidenció inicialmente en estudios del síndrome de Gorlin, un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por anorma-

lidades craneofaciales y esqueléticas, además de un riesgo aumentado de carcinoma basocelular avanzado y meduloblastoma (46). En pacientes con este síndrome y carcinomas basocelulares y meduloblastomas concomitantes, las mutaciones en *PTCH1* se identificaron como el principal factor genético asociado, con una frecuencia del 10 %, seguidas de mutaciones en *SUFU* (5–10 %) y *SMO* (5 %) (47).

En varios tipos de cáncer, las activaciones canónicas y no canónicas de la señalización Shh coexisten y, en algunos subtipos, los mecanismos no canónicos pueden predominar (48). Aunque la vía Shh es esencial durante el desarrollo embrionario, la homeostasis tisular se “apaga” después del nacimiento y solo permanece activa en ciertos subtipos de células troncales involucradas en procesos de reparación y regeneración tisular (49). Su reactivación en la infancia o la adultez puede dar lugar a procesos neoplásicos, y se ha observado una activación persistente de la vía Shh en varios tumores sólidos y hematológicos, asociándose con el desarrollo, progresión y recurrencia posquimioterapia (49–50). Estas vías pueden participar en la oncogénesis a través de tres mecanismos:

1. Activación independiente del ligando debido a mutaciones inactivas de *PTCH1* o *SUFU*, mutaciones activas de *SMO* o expresión de genes amplificadores de GLI, como en el *CBC* y Shh-Mb.
2. Activación dependiente del ligando por vía auto-

crina o yuxtacrina, donde las células tumorales aumentan la expresión del ligando.

3. Activación dependiente del ligando por mecanismos paracrin, en los cuales los ligandos son secretados por las células tumorales al estroma circundante, estimulando el crecimiento, la angiogénesis, la proliferación y la supervivencia tumoral.

En el año 2021, la Organización Mundial de la Salud publicó la clasificación de tumores del sistema nervioso central, subdividiendo el meduloblastoma en cuatro grupos según la vía de señalización implicada: activado por Wnt, activado por Shh, de grupo 3 y de grupo 4 (6, 51–52). El subtipo activado por Shh se origina en los núcleos cocleares y en células precursoras de neuronas granulares *ATOH1* positivas, que proliferan en respuesta al ligando secretado por las células de Purkinje (3–4). Este subtipo, que representa entre el 25 % y el 30 % de los casos, se clasifica adicionalmente en *TP53* mutante o silvestre (47, 52). Aunque la mayoría de los meduloblastomas son esporádicos, aproximadamente el 5 % de los pacientes presentan síndromes hereditarios raros, como el síndrome de Gorlin y el síndrome de Li-Fraumeni. En este último, la mutación en *TP53* destaca la importancia de su identificación, ya que la radioterapia, aunque esencial para el tratamiento, podría agravar el crecimiento de la lesión y aumentar el riesgo de neoplasias secundarias (6, 53).

La activación de la vía Shh en este subtipo suele ser consecuencia de mutaciones en componentes clave como *PTCH1*, *SMO* y *SUFU*, lo que lleva a una proliferación celular descontrolada y al crecimiento tumoral (54–56) (figura 1). Adicionalmente, las forminas, proteínas que regulan la dinámica del citoesqueleto de actina, induciendo su polimerización, se han identificado como reguladoras de la señalización Shh, influyendo en la actividad transcripcional de *GLI1* y afectando la invasividad de las células tumorales (57). Así mismo, el coactivador oncogénico YAP1 (proteína asociada a Yes-1), regulado por la vía Hippo, que controla el crecimiento celular, también se ha documentado sobreexpresado en los meduloblastomas con señalización aberrante de Shh. Por su parte, YAP1 promueve la proliferación de los precursores de las neuronas granulares cerebelosas, consideradas células madre de estos tumores, y está asociado con la recurrencia tumoral (58).

Identificar los distintos niveles de variación en la señalización de Shh permitirá desarrollar enfoques

terapéuticos más específicos y efectivos para tumores como el meduloblastoma. Por ejemplo, se ha demostrado que el metabolismo alterado del colesterol influye directamente en la señalización de Shh a través de la modulación de la interacción con el receptor *PTCH1* (59), donde Shh es secretado como una proteína madura tras su modificación postraduccional con lípidos como colesterol y palmitato, lo que facilita su incorporación en complejos lipoproteicos que permiten su transporte y gradiente en el tejido durante el neurodesarrollo. En este contexto, la vía de biosíntesis del colesterol podría ser entonces un blanco terapéutico interesante y, de hecho, las estatinas, al inhibir la producción de colesterol, han mostrado efectos inhibitorios sobre la proliferación de células neoplásicas en el meduloblastoma dependiente de Shh (60–61). Así, nuevas estrategias terapéuticas podrían combinar inhibidores de la biosíntesis del colesterol con tratamientos dirigidos específicamente a la vía Shh.

Dentro de dicha vía, los receptores *SMO* y los factores de transcripción GLI son blancos clave para los tratamientos actuales. Inhibidores como sonidegib y vismodegib, aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*FDA*, según sus siglas en inglés) para el carcinoma basocelular, actúan sobre *SMO* y demuestran la viabilidad clínica de estas estrategias en otros tumores dependientes de Shh (62–63); sin embargo, la resistencia a estos inhibidores resalta la necesidad de explorar alternativas como los inhibidores de GLI. Entre otros objetivos moleculares, se encuentran los reguladores epigenéticos *DNMT1* (*DNA* metiltransferasa-1) y *SMARCA5* (miembro de la subfamilia 5 del complejo relacionado con *SWI/SNF*), cuya inhibición ha demostrado eficacia en líneas celulares sensibles y resistentes a inhibidores de *SMO*, sugiriendo la posibilidad de un blanco terapéutico más allá de la vía Shh (64–65).

Además, los meduloblastomas Shh impulsados por el oncogén *N-Myc* dependen de mecanismos específicos de plegamiento de proteínas, con funciones críticas de la chaperona molecular *Hsp70*, lo que abre nuevas posibilidades terapéuticas (66). En los meduloblastomas Shh con mutaciones en *TP53*, la hiperactivación de la vía *mTORC1*, relacionada con el crecimiento celular, representa una vulnerabilidad, y su inhibición reduce la carga tumoral y agresividad, constituyendo un blanco prometedor (67). Por último, la fosfatasa *EYA1* (*Eyes Absent-1*), altamente expresada en este subtipo y esencial para la señalización

zación de Shh, representa otro objetivo relevante, ya que su inhibición interfiere con la vía Shh y limita el crecimiento tumoral (68).

Conclusiones

La vía Sonic Hedgehog (Shh) participa en dos procesos biológicamente opuestos, pero profundamente entrelazados: el desarrollo embrionario y la tumorigénesis. En condiciones fisiológicas, esta vía es esencial para la especificación neuronal, la migración celular y la proliferación de células progenitoras en etapas tempranas del neurodesarrollo; no obstante, su reactivación o desregulación en etapas posteriores de la vida se asocia con la iniciación y progresión de tumores como el meduloblastoma, especialmente en contextos pediátricos. Se estima que aproximadamente el 30 % de los casos de meduloblastoma presentan alteraciones genéticas en componentes de la vía Shh, subrayando su relevancia como eje etiopatogénico.

Los datos aquí revisados permiten concluir que, si bien existen diferencias regulatorias entre los contextos fisiológico y patológico, los paralelismos moleculares que comparten refuerzan la necesidad de profundizar en el estudio de esta vía como puente explicativo entre embriogénesis y oncogénesis. En este sentido, identificar los distintos niveles de variación en la señalización de Shh, incluidas sus modulaciones por el metabolismo lipídico, representa un aporte clave al diseño de terapias más precisas y eficaces. Por ejemplo, la influencia del colesterol en la interacción *Shh-PTCH1* abre nuevas posibilidades para interferir farmacológicamente en la señalización aberrante, como lo demuestran los efectos sinérgicos de estatinas con inhibidores específicos de la vía.

A pesar de los avances en el desarrollo de fármacos dirigidos contra componentes como *SMO* o *GLI*, la aparición de resistencias terapéuticas exige explorar nuevas dianas moleculares. Entre estas se destacan los reguladores epigenéticos, las proteínas chaperonas implicadas en el plegamiento tumoral dependiente de *N-Myc*, las alteraciones en *mTORC1* asociadas a mutaciones en *TP53* y la fosfatasa *EYA1*. Todos ellos representan vulnerabilidades terapéuticas relevantes en el subtipo Shh del meduloblastoma.

Desde la perspectiva de los autores, esta revisión contribuye a cerrar una brecha conceptual existente entre el conocimiento básico sobre la vía Shh y su aplicación traslacional en oncología pediátrica. En particular, se propone una integración de mecanismos canónicos y no canónicos como base para comprender fenómenos de progresión tumoral y recurrencia posquimioterapia. Este enfoque permite no solo sistematizar los conocimientos actuales sobre la vía, sino también plantear nuevas preguntas de investigación orientadas a la caracterización de biomarcadores, la estratificación de pacientes y el desarrollo de terapias combinadas más efectivas.

Contribución de los autores. Nicolás Yory Montalvo: conceptualización, curaduría de datos, investigación, escritura del borrador original; Felipe Velásquez García: conceptualización, curaduría de datos, investigación, escritura del borrador original; Lina Becerra: análisis formal, investigación, supervisión, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección.

Implicaciones éticas. Los autores declaran que no hay implicaciones éticas derivadas del presente manuscrito.

Financiación. Los autores declaran que no recibieron fondos para la redacción o publicación de este artículo.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no existe conflicto de interés ante la escritura o publicación de este artículo.

Uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura del presente artículo.

Declaración de datos. Los autores declaran que no existen datos disponibles, sobre este artículo, publicados previamente en acceso abierto, en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo se debe contactar a la autora de correspondencia.

Agradecimientos. A Nicoll Caamaño, estudiante del programa de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana de Cali, por la elaboración de la [figura 1](#).

Referencias

1. Xu J, Iyyanar PPR, Lan Y, Jiang R. Sonic hedgehog signaling in craniofacial development. *Differentiation*. 2023;133:60–76. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2023.07.002>
2. Placzek M, Briscoe J. Sonic hedgehog in vertebrate neural tube development. *Int J Dev Biol*. 2018;62:225–34. <https://doi.org/10.1387/ijdb.170293jb>
3. Tamayo–Orrego L, Charron F. Recent advances in SHH medulloblastoma progression: tumor suppressor mechanisms and the tumor microenvironment. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):1823. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20013.1>
4. Azevedo FAC, Carvalho LRB, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti REL, Leite REP, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol*. 2009;513(5):532–41. <https://doi.org/10.1002/cne.21974>
5. Xavier GM, Seppala M, Barrell W, Birjandi AA, Geoghegan F, Cobourne MT. Hedgehog receptor function during craniofacial development. *Dev Biol*. 2016;415(2):198–215. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.02.009>
6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella–Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–51. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
7. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, et al. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0063-6>
8. Pachajoa H, Moreno F. Células de la cresta neural: Evolución, bases embrionarias y desarrollo craneo–facial. Revisión sistemática de la literatura. *Rev estomatol*. 2015;23(2):45–56.
9. De Luca A, Cerrato V, Fucà E, Parmigiani E, Buffo A, Leto K. Sonic hedgehog patterning during cerebellar development. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(2):291–303. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2065-1>
10. Nie X, Luukko K, Kettunen P. BMP signalling in craniofacial development. *Int J Dev Biol*. 2006;50(6):511–21. <https://doi.org/10.1387/ijdb.052101xn>
11. Lee HO, Norden C. Mechanisms controlling arrangements and movements of nuclei in pseudostratified epithelia. *Trends Cell Biol*. 2012;23(3):141–50. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2012.11.001>
12. Kicheva A, Bollenbach T, Ribeiro A, Valle HP, Lovell–Badge R, Episkopou V, et al. Coordination of progenitor specification and growth in mouse and chick spinal cord. *Science*. 2014;345(6204):1254927. <https://doi.org/10.1126/science.1254927>
13. Spear PC, Erickson CA. Interkinetic nuclear migration: a mysterious process in search of a function. *Dev Growth Differ*. 2012;54(3):306–16. <https://doi.org/10.1111/j.1440-169x.2012.01342.x>
14. Tsai JW, Chen Y, Kriegstein AR, Vallee RB. LIS1 RNA interference blocks neural stem cell division, morphogenesis, and motility at multiple stages. *J Cell Biol*. 2005;170(6):935–45. <https://doi.org/10.1083/jcb.200505166>
15. Das RM, Storey KG. Apical abscission alters cell polarity and dismantles the primary cilium during neurogenesis. *Science*. 2014;343(6167):200–4. <https://doi.org/10.1126/science.1247521>
16. Del Bene F, Wehman AM, Link BA, Baier H. Regulation of neurogenesis by interkinetic nuclear migration through an apical–basal notch gradient. *Cell*. 2008;134(6):1055–65. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.017>
17. Martí E, Takada R, Bumcrot DA, Sasaki H, McMahon AP. Distribution of Sonic hedgehog peptides in the developing chick and mouse embryo. *Development*. 1995;121(8):2537–47. <https://doi.org/10.1242/dev.121.8.2537>
18. Roelink H, Porter JA, Chiang C, Tanabe Y, Chang DT, Beachy PA, et al. Floor plate and motor neuron induction by different concentrations of the amino–terminal cleavage product of sonic hedgehog autoproteolysis. *Cell*. 1995;81(3):445–55. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90397-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90397-6)
19. Chizhikov VV, Millen KJ. Roof plate–dependent patterning of the vertebrate dorsal central nervous system. *Dev Biol*. 2005;277(2):287–95. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.10.011>
20. Ericson J, Rashbass P, Schedl A, Brenner–Morton S, Kawakami A, van Heyningen V, et al. Pax6 controls progenitor cell identity and neuronal fate in response to graded Shh signaling. *Cell*. 1997;90(1):169–80. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80323-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80323-2)
21. Corallo D, Trapani V, Bonaldo P. The notochord: structure and functions. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(16):2989–3008. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1897-z>
22. Christ B, Ordahl CP. Early stages of chick somite development. *Anat Embryol*. 1995;191(5):381–96. <https://doi.org/10.1007/bf00393111>

[org/10.1007/bf00304424](https://doi.org/10.1007/bf00304424)

23. D'Amore PA, Ng YS. Won't you be my neighbor? Local induction of arteriogenesis. *Cell*. 2002;110(3):289–92. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00869-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00869-3)
24. Yamada T, Placzek M, Tanaka H, Dodd J, Jessell TM. Control of cell pattern in the developing nervous system: polarizing activity of the floor plate and notochord. *Cell*. 1991;64(3):635–47. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90247-v](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90247-v)
25. Briscoe J, Chen Y, Jessell TM, Struhl G. A hedgehog-insensitive form of patched provides evidence for direct long-range morphogen activity of sonic hedgehog in the neural tube. *Mol Cell*. 2001;7(6):1279–91. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(01\)00271-4](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(01)00271-4)
26. Allen BL, Song JY, Izzi L, Althaus IW, Kang JS, Charron F, et al. Overlapping roles and collective requirement for the coreceptors GAS1, CDO, and BOC in SHH pathway function. *Dev Cell*. 2011;20(6):775–87. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.04.018>
27. Carballo GB, Ribeiro Honorato J, Farias de Lopes GP, Leite de Sampaio E Spohr TC. A highlight on Sonic hedgehog pathway. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0220-7>
28. Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet*. 2010;11(5):331–44. <https://doi.org/10.1038/nrg2774>
29. Jeng KS, Chang CF, Lin SS. Sonic Hedgehog signaling in organogenesis, tumors, and tumor microenvironments. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):758. <https://doi.org/10.3390/ijms21030758>
30. Kim J, Kato M, Beachy PA. Gli2 trafficking links Hedgehog-dependent activation of Smoothed in the primary cilium to transcriptional activation in the nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(51):21666–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912180106>
31. Choudhry Z, Rikani AA, Choudhry AM, Tariq S, Zakaria F, Asghar MW, et al. Sonic hedgehog signalling pathway: a complex network. *Ann Neurosci*. 2014;21(1):28–31. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.210109>
32. Hui CC, Angers S. Gli proteins in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:513–37. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154048>
33. Kogerman P, Grimm T, Kogerman L, Krause D, Undén AB, Sandstedt B, et al. Mammalian suppressor-of-fused modulates nuclear-cytoplasmic shuttling of Gli-1. *Nat Cell Biol*. 1999;1(5):312–9. <https://doi.org/10.1038/13031>
34. Riobó NA, Lu K, Ai X, Haines GM, Emerson CP Jr. Phosphoinositide 3-kinase and Akt are essential for Sonic Hedgehog signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(12):4505–10. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504337103>
35. Yi J, Wu J. Epigenetic regulation in medulloblastoma. *Mol Cell Neurosci*. 2018;87:65–76. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2017.09.003>
36. Jenkins D. Hedgehog signalling: emerging evidence for non-canonical pathways. *Cell Signal*. 2009;21(7):1023–34. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.01.033>
37. Ho Wei L, Arastoo M, Georgiou I, Manning DR, Riobo-Del Galdo NA. Activation of the Gi protein-RHOA axis by non-canonical Hedgehog signaling is independent of primary cilia. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203170>
38. Polizio AH, Chinchilla P, Chen X, Manning DR, Riobo NA. Sonic Hedgehog activates the GTPases Rac1 and RhoA in a Gli-independent manner through coupling of smoothed to Gi proteins. *Sci Signal*. 2011;4(200):pt7. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2002396>
39. Chinchilla P, Xiao L, Kazanietz MG, Riobo NA. Hedgehog proteins activate pro-angiogenic responses in endothelial cells through non-canonical signaling pathways. *Cell Cycle*. 2010;9(3):570–79. <https://doi.org/10.4161/cc.9.3.10591>
40. Akhshi T, Shannon R, Trimble WS. The complex web of canonical and non-canonical Hedgehog signaling. *Bioessays*. 2022;44(3):e2100183. <https://doi.org/10.1002/bies.202100183>
41. Ingram WJ, McCue KI, Tran TH, Hallahan AR, Wainwright BJ. Sonic Hedgehog regulates Hes1 through a novel mechanism that is independent of canonical Notch pathway signalling. *Oncogene*. 2008;27(10):1489–500. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210767>
42. Klein SD, Nguyen DC, Bhakta V, Wong D, Chang VY, Davidson TB, et al. Mutations in the sonic hedgehog pathway cause macrocephaly-associated conditions due to crosstalk to the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2517–31. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61368>
43. Larsen LJ, Møller LB. Crosstalk of Hedgehog and mTORC1 Pathways. *Cells*. 2020;9(10):2316. <https://doi.org/10.3390/cells9102316>
44. Chuang PT, McMahon AP. Vertebrate Hedgehog signalling modulated by induction of a Hedgehog-binding protein. *Nature*. 1999;397(6720):617–21. <https://doi.org/10.1038/17611>
45. Allen BL, Tenzen T, McMahon AP. The Hedgehog-binding proteins Gas1 and Cdo cooperate to positively regulate Shh

- signaling during mouse development. *Genes Dev.* 2007;21(10):1244–57. <https://doi.org/10.1101/gad.1543607>
46. Sasai N, Toriyama M, Kondo T. Hedgehog signal and genetic disorders. *Front Genet.* 2019;10:1103. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01103>
 47. Barakat MT, Humke EW, Scott MP. Learning from Jekyll to control Hyde: Hedgehog signaling in development and cancer. *Trends Mol Med.* 2010;16(8):337–48. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.05.003>
 48. Amakye D, Jagani Z, Dorsch M. Unraveling the therapeutic potential of the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Med.* 2013;19(11):1410–22. <https://doi.org/10.1038/nm.3389>
 49. Pietrobono S, Gagliardi S, Stecca B. Non-canonical Hedgehog signaling pathway in cancer: activation of GLI transcription factors beyond smoothed. *Front Genet.* 2019;10:556. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00556>
 50. Rahnama F, Toftgård R, Zaphiropoulos PG. Distinct roles of PTCH2 splice variants in Hedgehog signalling. *Biochem J.* 2004;378(Pt 2):325–34. <https://doi.org/10.1042/bj20031200>
 51. Teglund S, Toftgård R. Hedgehog beyond medulloblastoma and basal cell carcinoma. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1805(2):181–208. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.01.003>
 52. Cambuzzi E. Medulloblastoma, WNT-activated/SHH-activated: clinical impact of molecular analysis and histogenetic evaluation. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(5):809–15. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3765-2>
 53. Tchelebi L, Ashamalla H, Graves PR. Mutant p53 and the response to chemotherapy and radiation. *Subcell Biochem.* 2014;85:133–59. https://doi.org/10.1007/978-94-017-9211-0_8
 54. Menyhárt O, Gyórfy B. Principles of tumorigenesis and emerging molecular drivers of SHH-activated medulloblastomas. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(5):990–1005. <https://doi.org/10.1002/acn3.762>
 55. Niesen J, Ohli J, Sedlacik J, Dührsen L, Hellwig M, Spohn M, et al. Pik3ca mutations significantly enhance the growth of SHH medulloblastoma and lead to metastatic tumour growth in a novel mouse model. *Cancer Lett.* 2020;477:10–18. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.028>
 56. Samkari A, White J, Packer R. SHH inhibitors for the treatment of medulloblastoma. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(7):763–70. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1052796>
 57. Infante P, Conenna M, Adabbo G, Bufalieri F, Bottero M, Lospinoso Severini L, et al. MDB-28. The cytoskeleton regulators formins control the shh pathway and are involved in medulloblastoma tumorigenesis. *Neuro Oncol.* 2024;26(suppl. 4):0. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae064.477>
 58. Fernandez A, Northcott PA, Dalton J, Fraga C, Ellison D, Angers S, et al. YAP1 is amplified and up-regulated in hedgehog-associated medulloblastomas and mediates Sonic hedgehog-driven neural precursor proliferation. *Genes Dev.* 2009;23(23):2729–41. <https://doi.org/10.1101/gad.1824509>
 59. Radhakrishnan A, Rohatgi R, Siebold C. Cholesterol access in cellular membranes controls Hedgehog signaling. *Nat Chem Biol.* 2020;16(12):1303–13. <https://doi.org/10.1038/s41589-020-00678-2>
 60. Fan Q, Gong T, Zheng C, Ng JMY, Chen J, Myers C, et al. Statins repress hedgehog signaling in medulloblastoma with no bone toxicities. *Oncogene.* 2021;40(12):2258–72. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01701-z>
 61. Gordon RE, Zhang L, Peri S, Kuo YM, Du F, Egleston BL, et al. Statins synergize with Hedgehog pathway inhibitors for treatment of medulloblastoma. *Clin Cancer Res.* 2018;24(6):1375–88. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-2923>
 62. Rimkus TK, Carpenter RL, Qasem S, Chan M, Lo HW. Targeting the Sonic Hedgehog signaling pathway: review of smoothed and GLI inhibitors. *Cancers.* 2016;8(2):22. <https://doi.org/10.3390/cancers8020022>
 63. Franceschi E, Giannini C, Furtner J, Pajtler KW, Asioli S, Guzman R, et al. Adult medulloblastoma: updates on current management and future perspectives. *Cancers.* 2022;14(15):3708. <https://doi.org/10.3390/cancers14153708>
 64. Tsiami F, Piccioni F, Root D, Bandopadhyay P, Segal R, Tabatabai G, et al. P04.04.A genome-wide CRISPR/CAS9 knockout screens reveal epigenetic regulators as druggable targets for sonic hedgehog medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2023;25(suppl. 2):ii41. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad137.131>
 65. Tsiami F, Piccioni F, Root D, Bandopadhyay P, Segal R, Tabatabai G, et al. MEDB-45. Functional genomics identifies epigenetic regulators as novel therapeutic targets for sonic hedgehog medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2022;24(suppl. 1):i116. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac079.419>
 66. Valinciute G, Roussel MF. Targeting protein folding in N-Myc-driven medulloblastoma. *Mol Oncol.* 2023;17(3):387–9. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13395>
 67. Conti V, Cominelli M, Pieri V, Gallotti AL, Pagano I, Zanella M, et al. mTORC1 promotes malignant large cell/anaplastic histology and is a targetable vulnerability in SHH-TP53 mutant medulloblastoma. *JCI Insight.* 2021;6(23):e153462. <http://doi.org/10.1172/jci.insight.153462>
 68. Hwang GH, Scott DA, Segal RA. EPCT-17. Developing EYA phosphatase inhibitors with on-target effects in shh-medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2021;23(suppl. 1):i50. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab090.203>