



Localizador: 16021

# Carcinoma basocelular: biología molecular y nuevas dianas terapéuticas

Basal cell carcinoma: molecular biology and new therapeutic targets

María Teresa Monserrat García,\* Javier J Domínguez Cruz,\* Julián Conejo-Mir\*

## Palabras clave:

Carcinoma basocelular, vismodegib, vía de señalización Hedgehog, oncología cutánea.

## Key words:

Basal cell carcinoma, vismodegib, Hedgehog signaling pathway, oncologic dermatology.

## RESUMEN

El carcinoma basocelular es el tipo de cáncer más frecuente en el ser humano. La vía de señalización Hedgehog juega un papel crucial en el desarrollo del carcinoma basocelular tanto esporádico como en el síndrome del carcinoma basocelular nevoide o síndrome de Gorlin, así como en su agresividad local y capacidad metastatizante. En ambos tipos, existe una mutación de Patched 1 hasta en el 80% y de Smoothed hasta en el 20%, dando lugar a una activación de la familia de factores de transcripción GLI, que inducen la expresión de genes oncogénicos en el núcleo celular. En la actualidad se han desarrollado tratamientos y existen numerosas moléculas en estudio que inhiben la vía de señalización Hedgehog para la terapéutica del carcinoma basocelular. En este trabajo se expondrá la biología molecular del carcinoma basocelular así como los nuevos y posible futuros tratamientos inhibidores de la vía de señal Hedgehog.

## ABSTRACT

Basal cell carcinoma is the most frequent type of cancer in the human. The Hedgehog signaling pathway roles a main paper in the development of the sporadic basal cell carcinoma and in the nevoid basal cell syndrome or Gorlin's syndrome, as well as in his local aggressiveness and metastatic capacity. In both types exists mutations of Patched 1 up to 80% and of Smoothed up to 20 %, causing activation of the GLI transcription factors family, which induce the expression of oncogenic genes in the cell. Nowadays, treatments have been developed and numerous molecules exist in study for the therapeutics of the basal cell carcinoma. In this work it will be exposed the molecular biology of the basal cell carcinoma as well as the new treatments and possible future treatments for inhibiting Hedgehog signaling pathway.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es la neoplasia más frecuente en el ser humano y supone 2/3 del número total de cáncer de piel en Europa. Es un tumor que aparece en áreas de la piel que contienen folículos pilosos, siendo la fotoexposición, edad y fototipo claro los principales factores de riesgo de su aparición. Histológicamente están compuestos por células tumorales epitelioides basalioides acompañadas de un estroma fibromixioide variable. Estas células pueden mostrar diferentes patrones de crecimiento. Desde el punto de vista clinicopatológico podemos clasificarlos en cuatro tipos principales:

- El nodular es el subtipo más frecuente que supone hasta 50% de los casos. Suele asentarse en zonas fotoexpuestas, principalmente en área facial. Consiste

en una pápula o nódulo perlado surcado por telangiectasias arboriformes y con ulceración frecuente. Histológicamente presenta grandes agregados de células basalioides en epidermis y dermis que en la periferia suelen disponerse en empalizada, con espacios entre las islas tumorales por retracción del estroma.

- El segundo grupo es el superficial, cuya lesión típica consiste en una placa rosada con bordes papulosos que por lo general se asienta en tronco y extremidades. Sus características histológicas constan de agregados tumorales en forma de nidos que no sobrepasan la dermis papilar.
- El tercer tipo y el más infrecuente es el morfeiforme que se presenta como placas de bordes mal delimitados, a veces deprimidas, de consistencia aumentada y superficie rosada o blanquecina. Histológicamente se componen de cordones de

\* Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (España).

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido: 06/Junio/2016.  
Aceptado: 01/Agosto/2016.



células tumorales que se extienden entre bandas de colágeno.

- La última variante es la fibroepitelial, también conocida como fibroepitelioma de Pinkus, que consiste en una placa o papulonódulo de superficie lisa de color piel o rosado, localizada habitualmente en el tronco. Sus características histológicas consisten en un entramado de finas hebras de células tumorales envueltas por un estroma fibroso.
- Otras variantes histopatológicas son el basoescamoso o metatípico y el micronodular, ambos de comportamiento más agresivo.

### Genética molecular del carcinoma basocelular

#### *Carcinoma basocelular y síndrome de carcinoma basocelular nevoide.*

El CBC puede presentarse de forma esporádica o bien formando parte de síndromes hereditarios como el síndrome del CBC nevoide (BCNS, también conocido como síndrome de Gorlin), el síndrome de Bazex-Dupré-Christol, el síndrome de Rombo, el síndrome de Oley y el xeroderma pigmentoso.

Estudios llevados a cabo en la pasada década en familias afectas de BCNS pusieron de manifiesto la presencia de una mutación en el gen de PTCH 1 localizado en el cromosoma 9q22, un gen supresor tumoral cuya inactivación conlleva una activación constitutiva de la vía de señalización Hedgehog (Hh),<sup>1</sup> hallazgo que supuso un gran avance en el entendimiento de la hasta entonces poco conocida base genética del CBC.

En aproximadamente 80% de los casos de CBC esporádico existe una mutación en el gen PTCH1, mientras que en el restante 20% la mutación ocurre en SMO, confirmandole resistencia a la inhibición por PTCH1.

#### *Vía de señal Hedgehog (Hh)*

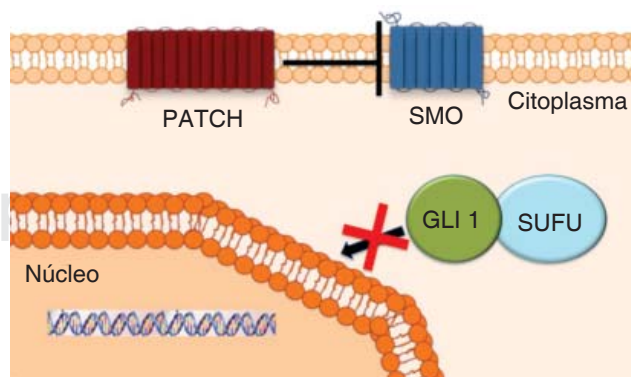
La vía Hh toma su nombre de la observación en 1970 en la que mutaciones en los genes Patched y Hedgehog que codifican esta vía señalizadora producían alteraciones en el desarrollo embrionario de la larva de la *Drosophilla melanogaster*, promoviendo la aparición de proyecciones tipo espículas. Su descubrimiento fue reconocido con el premio Nobel en 1995. En los mamíferos la vía Hh interviene en el desarrollo embrionario a nivel de tubo neural, esqueleto axial, pelo y curación de heridas. En adultos está inactivada excepto en las *stem cells*, células cutáneas y del folículo piloso.

Aparte de participar en la embriogénesis, estudios recientes han revelado la importancia de esta vía de señalización en la tumorigénesis, de forma que la hiperactivación de la vía Hh está considerada la anomalía precursora de todos los tipos de CBC, tanto los esporádicos como los que forman parte del NBCCS<sup>2</sup> y además está activa en otros tumores como el meduloblastoma, colon, próstata, mama, pulmón y neoplasias hematológicas actuando a nivel del desarrollo, progresión, agresividad y capacidad metastatizante de estas neoplasias.

La vía de señalización Hh es compleja y se han identificado tres genes Hedgehog (sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) y desert Hedgehog (DHH)), dos genes Patched (PTCH1 y PTCH2) y 3 genes Gli (GLI 1, GLI 2 y Gli 3).<sup>3</sup>

El homólogo humano del gen Patched es PTCH1, está localizado en la región 9q22.3 y codifica el receptor sonic Hedgehog (SHH) que media la vía Hedgehog y sus mutaciones inactivadoras están presentes en el síndrome de Gorlin y en el CBC esporádico (*Figura 1*).

Prácticamente la totalidad de las células eucariotas poseen en la membrana celular un cilio primario cuya función consiste en sensar estímulos mecánicos y químicos y controlar la diferenciación celular. En él se encuentra el receptor PTCH1, que en ausencia de ligando actúa inhibiendo a Smoothed (SMO), un receptor transmembrana activado constitutivamente cuando no está unido a PTCH1. Al anclarse PTCH1 al Hh ligando cesa su acción supresora, permitiendo que el SMO envíe señales a proteínas mediadoras entre las que se encuentra el supresor de fused (SUFU) promoviendo la activación de una familia de factores de transcripción llamados GLI,<sup>1-3</sup> que a su vez actúan induciendo la transcripción de PTCH (retroalimentación negativa) y activando genes oncogénicos.<sup>4</sup> (*Figura 2*).



*Figura 1. Vía de señalización Hedgehog.*

### Mutaciones somáticas en el CB

La activación constitutiva de la vía Hh es necesaria y al parecer suficiente para el desarrollo de CBC, el cual, comparado con otros tumores cutáneos y extracutáneos muestra una elevada estabilidad genómica, 90% de los casos presentan mutaciones inactivadoras en PTCH1 y en el restante 10%, mutaciones activadoras de SMO. Hasta el momento no se han detectado mutaciones en otros componentes de la vía Hh. Hoy en día la teoría más aceptada es la que atribuye a la radiación UV el daño en el ADN, lo que explicaría que estos tumores sean más frecuentes a edad avanzada o en pacientes con xeroderma pigmentoso.

Aparte de la vía Hh, la segunda mutación más frecuente en el CBC se encuentra en el gen supresor de tumores p53, presente hasta en 50% de los casos, seguida a gran distancia de mutaciones en oncogenes como el CDKN2A (que codifica p14 y p16) y RAS.

### Predisposición genética al CBC

Existe una base genética que confiere susceptibilidad al desarrollo de CBC, la cual se fundamenta en una menor protección frente a la mutagénesis y menor capacidad de reparación del daño en el ADN cuando éste ocurre. Al ser la radiación UV un factor de riesgo considerable del desarrollo de CBC, los genes implicados en la reparación del daño en el ADN inducido por la radiación UV son genes modificadores de riesgo de CBC. Dada la correlación inversa entre el fototipo y el riesgo de CBC, se han realizado numerosos estudios en el MC1r (receptor de melanocortina1) que es un gen crucial en la producción de eumelanina (marrón-negro)

o feomelanina (rubio-rojo) y en el gen de la tirosinasa, enzima que inhibe la interacción entre el  $\alpha$ MSH y MC1r. Los individuos que presentan 1 o 2 alelos de la variante no funcionante del MC1r o de la tirosinasa producen feomelanina y tienen un elevado riesgo de melanoma y de CBC por mecanismos desconocidos que van más allá del fototipo de piel.

Existen mutaciones inactivadoras en genes que codifican proteínas reparadoras de ADN que confieren mayor susceptibilidad al desarrollo de CBC como ocurre en individuos con XP. Se han realizado numerosos estudios de polimorfismos en diferentes genes reparadores de ADN con resultados dispares. El más estudiado ha sido la sustitución T241M en XRCC3 que parece disminuir el riesgo relativo de desarrollar CBC, aunque no en todos los estudios efectuados. Hay investigaciones que han revelado relación de un polimorfismo en el exón 23 de PCTH1 con mayor agresividad de CBC y en otro estudio se relacionó otro polimorfismo con susceptibilidad a CEC mediado por mutaciones en HRAS.

### Señales de interacción y cambios de expresión

Trabajos realizados han puesto de manifiesto la sobreexpresión de ciertos mediadores en el CBC como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), inhibidores apoptóticos como BCL2 y el CASP8 y FADD like (CFLAR), así como la baja expresión de otros mediadores como CD95(FAS) y BMI1. Por otro lado, estudios realizados en modelos animales han demostrado que la carcinogénesis mediada por la vía Hh aumenta con la activación de la vía PI3K-Akt y que la respuesta a Hh ligando aumenta con el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) ligando FOXM1: factor de transcripción sobreexpresado en el CBC y Señal Wnt.

### Modelo animal de la carcinogénesis del CBC

El descubrimiento de la vía Hh ha dado lugar al desarrollo de varios modelos murinos de investigación portadores, o bien de mutaciones inactivadoras de inhibidores de la vía, o bien de mutaciones activadoras de la misma. Las observaciones realizadas han revelado que la disregulación de Hh es crucial para el desarrollo de CBC y se ha conseguido inducir el desarrollo de CBC en modelos murinos portadores de mutaciones en al menos cuatro genes codificadores de componentes de la vía: mutaciones activadoras de SMO, sobreexpresión de GLI 1 y GLI 2, mutaciones  $Ptch1^{+/-}$  y mutaciones inactivadoras de Sufu.<sup>5</sup>

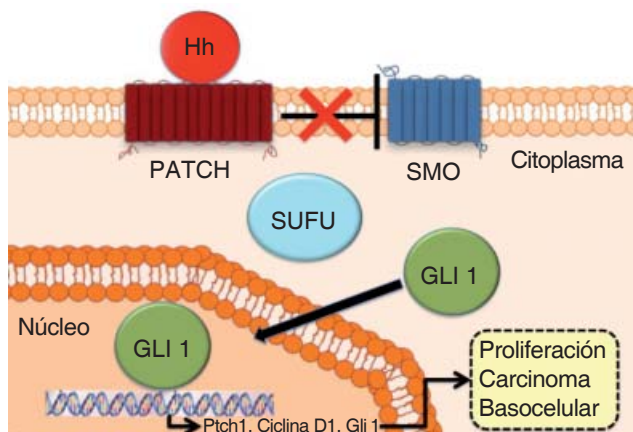


Figura 2. Vía de señalización Hedgehog activada.

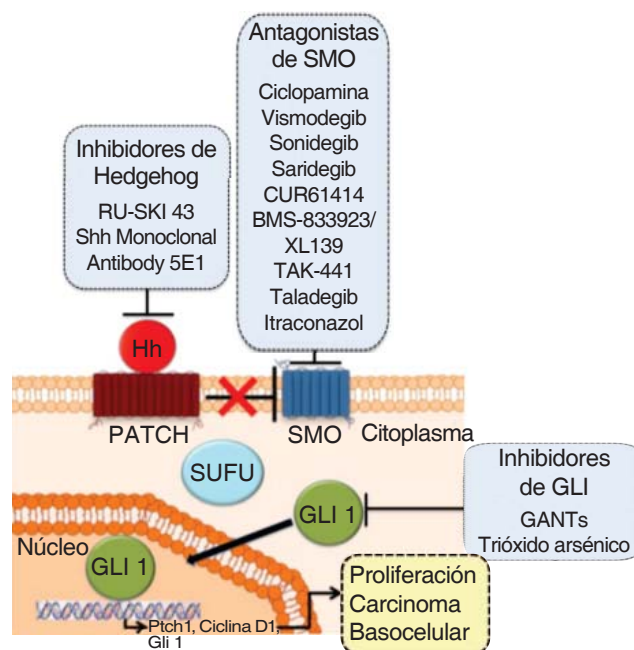
## Vía de señal Hedgehog como diana terapéutica

(Tabla 1)

Actualmente, se llevan a cabo estudios de tratamientos para la inhibición de la vía de señal Hh teniendo como objetivos primarios SMO y GLI 1 (Figura 3). Se han desa-

**Tabla 1.** Fármacos para el tratamiento del carcinoma basocelular que inhiben la vía de señalización Hedgehog.

Fármacos	
Inhibidores de SMO	Ciclopamina GDC-0449 (vismodegib) LDE-225 (erismodegib/sonidegib) IPI-926 (saridegib) CUR61414 BMS-833923/XL139 TAK-441 LY2940680 (taladegib) Antifúngicos triazólicos PF-04449913 (glasdegib) PF-5274857 MRT-92
Inhibidores de GLI	GANTs Trióxido de arsénico
Inhibidores de SHH	RU-SKI 43 Anticuerpo monoclonal 5E1



**Figura 3.** Lugar donde producen su inhibición los diferentes fármacos en la vía de señalización Hedgehog.

rollado antagonistas naturales y sintéticos para ambos, SMO y GLI 1, elaborándose múltiples ensayos clínicos con variabilidad en cuanto al grado de éxito. La inhibición de SMO fue caracterizada primariamente por los estudios de la ciclopamina, un alcaloide natural.<sup>6</sup> Se han obtenido derivados de la ciclopamina para intentar aumentar la especificidad y el potencial farmacológico. Un contratiempo ha sido la observación de mutaciones espontáneas que pueden aparecer cuando se produce algún tipo de inhibición de SMO.<sup>7</sup> También se ha seleccionado GLI 1 como diana terapéutica, ya que es el factor de transcripción más caracterizado de GLI asociado a la activación de Hh.

### Inhibidores de SMO

#### Ciclopamina

La ciclopamina es un alcaloide aislado de *V. californicum* que ha demostrado una fuerte capacidad para unirse a SMO e inhibir la vía de señal Hh.<sup>8</sup> Estudios con un derivado fluorescente de la ciclopamina indican que la ciclopamina se une al dominio transmembrana heptahelicoidal de SMO, previniendo el cambio de conformación necesario para la activación de SMO.<sup>9</sup>

La ciclopamina ha comprobado su capacidad de inhibir el crecimiento y la proliferación tumoral en muchos modelos animales, incluyendo el glioma, el melanoma, el cáncer de colon, el cáncer pancreático y el cáncer de próstata.<sup>10</sup> Aun cuando logró reducir considerablemente el crecimiento tumoral *in vivo*, la ciclopamina nunca alcanzó su objetivo terapéutico debido a los numerosos y graves efectos adversos que provocó en el modelo animal incluyendo pérdida de peso, deshidratación y muerte.<sup>11</sup> Se han obtenido varios derivados de la ciclopamina para mejorar la solubilidad y estabilidad con prometedores resultados *in vitro*, aunque en la evaluación *in vivo* de estos compuestos no haya sido concluyente todavía.<sup>12</sup>

#### GDC-0449 (Vismodegib)

Vismodegib es un derivado de la ciclopamina de segunda generación que se une directamente a SMO para prevenir la activación de GLI. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en enero de 2012 como el primer medicamento inhibidor de la vía Hh para el tratamiento del cáncer. Vismodegib (GDC-0449) es el primer fármaco aprobado para el tratamiento de pacientes con CBC metastásicos (CBCm) sintomáticos y los pacientes con CBC localmente avanzados (CBCla) no son candidatos a cirugía o radioterapia.<sup>13</sup> Vismodegib es un tratamiento dirigido

antineoplásico de administración oral (1 cápsula 150 mg/día) que inhibe potente y selectivamente el receptor SMO clave en la vía de señalización. En ensayos clínicos de CBC metastásicos se observó que vismodegib conseguía la regresión tumoral; sin embargo, después de tres meses de tratamiento se detectó que en ocasiones se producía una nueva mutación de SMO en el tejido tumoral y la mejoría con el tratamiento cesó.<sup>14</sup> Recientemente, se han descrito nuevas mutaciones de SMO que pueden tener un papel esencial en la resistencia al tratamiento con vismodegib.<sup>15</sup> En algunas ocasiones la interacción de estroma tumoral podría desempeñar un papel fundamental en la ineffectividad de la inhibición de la vía Hh. Algunos datos de ensayos preclínicos revelan que la inhibición de SMO podría eliminar completamente el estroma tumoral; no obstante, un ensayo fase Ib/II que comparaba gemcitabina + vismodegib con vismodegib con placebo para el tratamiento del adenocarcinoma ductal del páncreas (ACDP) fue interrumpido precozmente por no mostrar criterios de futilidad.<sup>16</sup> Se ha observado que la inhibición de SMO en modelos con ratones del ACPD logró disminuir el estroma tumoral, mientras que el tumor en sí mismo se volvía más agresivo con una mayor vascularización y una supervivencia apenas menor que los controles.<sup>17</sup> Actualmente vismodegib como monoterapia y en combinación con otros quimioterapéuticos está bajo estudio mediante múltiples ensayos en una amplia variedad de tipos de cáncer, incluyendo el meduloblastoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas metastásico, cáncer de próstata metastásico, meningioma intracraneal, glioblastoma recidivante y leucemia mieloide aguda.

Con base en el análisis de acuerdo con el Comité Revisor Independiente del ensayo clínico pivotal ERIVANCE BCC, vismodegib demostró en pacientes con CBC una tasa global de respuestas objetivas de 47.6% (60.3% en el análisis según el investigador, 32% respuestas completas). En el seguimiento a largo plazo (39 meses), vismodegib mostró una duración de la respuesta de 26.2 meses según el investigador, una mediana de supervivencia libre de progresión 9.5 meses (12.9 meses en el análisis según el investigador) y una tasa de supervivencia a dos años de 85.5%.<sup>18</sup>

En el ensayo ERIVANCE BCC con base en el análisis de acuerdo con el Comité Revisor Independiente, vismodegib reveló una tasa de respuestas objetivas de 30.3% (48.5% en el análisis según el investigador) en pacientes con CBCm. En el seguimiento a 39 meses la duración de la respuesta fue de 14.8 meses según el investigador, la mediana de supervivencia libre de progresión de 9.5 meses (9.3 meses en el análisis según

el investigador) y la mediana de supervivencia global de 33.4 meses con 62.3% de los pacientes vivos a los 2 años.

Vismodegib presenta un perfil de seguridad consistente en un seguimiento a largo plazo (39 meses) y entre el ensayo clínico fase I y los dos ensayos clínicos fase II (ERIVANCE BCC n = 104 y STEVIE n = 1,229).<sup>19</sup> Los pacientes bajo tratamiento con vismodegib presentan como efectos adversos más frecuentes diferentes grados de disgeusia (pérdida de sabor), espasmos musculares, alopecia y pérdida de peso. Si bien en algunos de los casos estos efectos adversos no son muy intensos (grados 1 o 2), hasta 54% de los pacientes que recibieron vismodegib han interrumpido el tratamiento debido a éstos.<sup>20</sup> En múltiples especies animales se ha comprobado que los inhibidores de la vía Hh son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, defectos de la línea media y defectos en las extremidades. Por lo tanto, vismodegib no debe usarse durante el embarazo y en mujeres en edad fértil se recomienda un programa de prevención del embarazo. En estudios con ratas se observó teratogenicidad con la administración de 20% de la dosis diaria recomendada para humanos que incluía la aparición de anomalías craneofaciales, perineo abierto y fusiones digitales. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de vismodegib en población pediátrica humana. En estudios animales se detectaron diversas anomalías con dosis entre 20 y 40% de la dosis diaria recomendada en adultos con aparición de cierre epifisario temprano y anomalías en el desarrollo de la dentición.<sup>21</sup>

#### LDE-225 (erismodegib/sonidegib)

Erismodegib, también conocido como sonidegib, es un antagonista oral de SMO. Erismodegib/sonidegib ha demostrado inducir la detección del ciclo celular y la apoptosis de un grupo de líneas celulares oncológicas.<sup>22</sup> Ha sido eficaz en la disminución de la transición epitelial-mesenquimal y el potencial invasivo de varios tipos de cáncer incluyendo el glioblastoma, el cáncer de próstata y el carcinoma de célula renal.<sup>23-25</sup> En julio de 2015 fue aprobado por la FDA para el tratamiento en adultos con CBC localmente avanzado que han recidivado tras cirugía o radioterapia, o para pacientes con CBCs que no son candidatos a ninguna de las dos opciones terapéuticas previas. Con esta aprobación erismodegib/sonidegib se convirtió en el segundo inhibidor de la vía Hh aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer. Varios ensayos fase I/II de erismodegib/sonidegib tanto en

monoterapia como en combinación están en proceso para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas, incluyendo el CBC.

#### IPI-926 (saridegib)

Saridegib es el resultado de una modificación de la base estructural de la ciclopamina y fue llevado a cabo para producir una inhibición de la vía de señal Hh para el meduloblastoma. La dosis es de 40 mg/kg/día, logra una regresión tumoral sin recidivas después de 30 días de tratamiento.<sup>26</sup> Saridegib también ha demostrado reducir el crecimiento tumoral en el carcinoma de pulmón y en condrosarcoma. Cabe destacar que saridegib no afecta los tumores epiteliales; sin embargo cuando se administra conjuntamente con gemcitabina en modelos animales con carcinoma de páncreas, se han observado resultados prometedores.<sup>27</sup> No existen ensayos actuales que incluyan saridegib en el tratamiento de CBC.

#### CUR61414

CUR61414 demostró en modelos animales de CBC PTCH+/- ser capaz de prevenir la formación y promover la regresión espontánea de lesiones basaliodes inducidas por UV. No obstante, en ensayo clínico fase I para el tratamiento de CBC fue interrumpido debido a su incapacidad de penetrar el CUR61414 en la piel humana.<sup>28</sup>

#### BMS-833923/XL139

BMS-833923 es un inhibidor de SMO que disminuye la expresión de GLI 1 y de PTCH1 mRNA *in vitro* así como la proliferación celular de diversos tumores.<sup>29</sup> Estudios *in vivo* han revelado que BMS-833923 reduce el crecimiento tumoral en modelos animales en el meduloblastoma y carcinoma de páncreas. Hoy en día se llevan a cabo varios ensayos clínicos fase I y fase II, incluso un ensayo para el tratamiento del BCNS.

#### TAK-441

Ohashi et al. describieron por primera vez en 2012 un inhibidor muy potente de SMO administrable por vía oral: TAK-441.<sup>30</sup> TAK-441 que ha sugerido ser efectivo para inhibir la resistencia a vismodegib por mutaciones SMO D473H. En diversos ensayos TAK-441 ha revelado tener igual afinidad por los SMO mutado o *wild-type*; sin embargo, vismodegib y ciclopamina muestran una reducida afinidad por la mutación D473H, de aquí su posible

utilidad en el tratamiento para la resistencia a vismodegib en el CBC por parte de nuevas mutaciones, aun cuando en la actualidad no hay ensayos que los evalúen.

#### LY2940680 (Taladegib)

Taladegib es un antagonista de SMO experimental en proceso que es capaz de unirse directamente a SMO e inhibe potentemente la vía de señal. Hay que destacar que taladegib ha sido capaz de inhibir la actividad de las mutaciones de SMO (D473H) resistentes a vismodegib por su potencial importancia clínica en el CBC, al igual que TAK-441.<sup>31</sup> Hoy en día ensayos fase I y fase II evalúan taladegib para diversos tumores sólidos y cáncer de esófago.

#### Antifúngicos triazólicos

El itraconazol ha confirmado ser un potente antagonista de SMO con un mecanismo de acción diferente al que ejercen los actuales inhibidores de SMO. El itraconazol ha comprobado su efectividad en el tratamiento de CBC con algunos resultados incluso similares a vismodegib tanto en monoterapia como asociado al trióxido de arsénico.<sup>32</sup>

No obstante, para algunos autores el itraconazol representa una alternativa terapéutica subóptima debido a las numerosas interacciones medicamentosas que presenta. Recientemente se ha demostrado que el posaconazol, un antifúngico triazólico de segunda generación con mínimas interacciones medicamentosas, es también un potente inhibidor de la vía Hh que actúa a nivel de SMO. El posaconazol se ha mostrado como un posible tratamiento para el CB con fuerte capacidad contra las mutaciones de SMO que crean resistencia a vismodegib e inhibe el crecimiento tumoral *in vivo*.<sup>33</sup>

#### Otros inhibidores de SMO

En la actualidad están en proceso numerosas moléculas con capacidad de inhibir SMO. Dentro de éstas destacan:

- PF-04449913 (glasdegib): en ensayos clínicos en fase II para el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas.
- PF-5274857: potente inhibidor de SMO capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que lo hace un candidato ideal para tumores cerebrales.
- MRT-92: antagonista de SMO que también parece poseer capacidad de unión similar a las mutaciones resistentes a vismodegib con una fuerte afinidad a SMO incluso a bajas concentraciones.<sup>34</sup>

### *Inhibidores de GLI*

La activación de GLI 1 y de GLI 2 conlleva a la sobreexpresión de muchos genes proproliferativos, proangiogénicos que aumentan la supervivencia celular, lo que provoca un crecimiento tumoral y resistencia terapéutica.

#### GANTs

Los antagonistas de GLI, también denominados GANTs, han comprobado su capacidad de inhibir GLI en diversos tipos de tumores (rabdomyosarcoma, osteosarcoma, neuroblastoma y cáncer de ovario). Cabe destacar que GANT-61 ha demostrado reducir el tamaño y la proliferación tumoral así como disminuir significativamente la expresión de PTCH1 mRNA en modelos animales del cáncer de próstata,<sup>35</sup> por lo que GANT-61 podría ser una buena molécula para el tratamiento de CBC. Sin embargo, actualmente ningún ensayo en humanos se está llevando a cabo con esta finalidad.

#### Trióxido de arsénico

El trióxido de arsénico (ATO) es un inhibidor de los factores de transcripción GLI 1 y de GLI 2. Ha sido aprobado para el tratamiento de leucemia aguda promielocítica. ATO se une directamente a GLI 1 y GLI 2 inhibiendo la actividad y disminuyendo la expresión de los genes ligados a GLI. ATO ha demostrado incrementar la apoptosis, reducir el crecimiento tumoral y disminuir la expresión de genes diana de SHH *in vitro* en diversos tumores.<sup>36</sup> El ATO está hoy en día presente en diferentes ensayos clínicos fase I a fase IV para tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas.

### *Inhibidores de SHH*

SHH es el más potente de los tres ligando de la vía Hh.<sup>37</sup> Por lo tanto, la posibilidad de su uso para la inhibición y disregulación de la proliferación tumoral está bajo estudio. Aunque todavía no han llegado al uso clínico, los inhibidores de SHH han mostrado éxito a la hora de inhibir la vía Hh.

### RU-SKI 43

En la búsqueda de un inhibidor de SHH se ha identificado RU-SKI 43 que es capaz de inhibir la actividad de SHH y en consecuencia la vía de señal Hh en cultivos celulares. Si bien ha dado resultados esperanzadores en el tumor de páncreas en modelos animales,<sup>38</sup> todavía no se han llevado a cabo ensayos en humanos.

#### Anticuerpo monoclonal 5E1

Se ha intentado asimismo la inhibición de SHH con anticuerpos (Ac) monoclonales. El Ac monoclonal 5E1 ha comprobado su capacidad de inhibir el crecimiento tumoral del meduloblastoma en modelos animales. Por otra parte, los animales que recibieron 5E1 mostraron una reducción de la proliferación tumoral, incremento de la apoptosis y una mayor supervivencia que los tratados con ciclopamina.<sup>39</sup> 5E1 es una posible futura terapia para el CBC.

## CONCLUSIONES

La vía de señal Hh ha dado indicios de ser una diana terapéutica muy prometedora para el tratamiento del CBC. La aprobación de vismodegib y erismodegib/sonidegib por la FDA para el CBC parece ser el inicio de una nueva línea de tratamientos. Se espera que en los próximos años vayan aprobándose nuevas moléculas con la misma indicación de aumentar el arsenal terapéutico contra el CB, especialmente frente a los CBCs localmente avanzados y los CBC metastásicos.

#### Correspondencia:

**María Teresa Monserrat García**

Unidad de Gestión Clínica de Dermatología  
del Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Av. Manuel Siurot s/n, 41013.  
Sevilla, España.

**E-mail:** marite\_monserrat@hotmail.com

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8: 743-754.
2. Athar M, Li C, Kim AL, Spiegelman VS, Bickers DR. Sonic hedgehog signaling in basal cell nevus syndrome. *Cancer Res*. 2014; 74: 4967-4975.
3. Erdem GU, Sendur MA, Ozdemir NY, Yazıcı O, Zengin N. A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway and vismodegib in the management of basal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31: 743-756.
4. Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgård R. Review series Basal cell carcinoma - molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest*. 2012; 122: 455-463.
5. Wong SY, Dlugosz AA. Basal cell carcinoma, Hedgehog signaling, and targeted therapeutics: the long and winding road. *J Invest Dermatol*. 2014; 134: E18-22.
6. Chen JK, Taipale J, Cooper MK, Beachy PA. Inhibition of hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to smoothened service inhibition of hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to smoothened. *Genes Dev*. 2002; 16 (21): 2743-2748.
7. Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, Basset-Seguín N, Modrusan Z, Januario T et al. Genomic analysis of smoothened inhibitor resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell*. 2015; 27: 327-341.
8. Cooper MK, Porter JA, Young KE, Beachy PA. Teratogen-mediated inhibition of target tissue response to Shh signaling. *Science*. 1998; 280: 1603-1607.
9. Zhao Y, Tong C, Jiang J. Hedgehog regulates smoothened activity by inducing a conformational switch. *Nature*. 2007; 450: 252-258.
10. Karhadkar SS, Bova GS, Abdallah N, Dhara S, Gardner D, Maitra A et al. Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis. *Nature*. 2004; 431: 707-712.
11. Mimeault M, Johansson SL, Henichart JP, Depreux P, Batra SK. Cytotoxic effects induced by docetaxel, gefitinib, and cyclopamine on side population and nonside population cell fractions from human invasive prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2010; 9: 617-630.
12. Fan Q, Gu D, He M, Liu H, Sheng T, Xie G, Li CX, Zhang X et al. Tumor shrinkage by cyclopamine tartrate through inhibiting hedgehog signaling. *Chin J Cancer*. 2011; 30: 472-481.
13. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2171-2179.
14. Yauch RL, Dijkgraaf GJP, Alické B, Januario T, Ahn CP, Holcomb T et al. Smoothened mutation confers resistance to a hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science*. 2009; 326: 572-574.
15. Metcalfe C, de Sauvage FJ. Hedgehog fights back: mechanisms of acquired resistance against smoothened antagonists. *Cancer Res*. 2011; 71: 5057-5061.
16. Catenacci DV, Junttila MR, Karrison T, Bahary N, Horiba MN, Nattam SR et al. Randomized phase IB/II study of gemcitabine plus placebo or vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 4284-4292.
17. Rhim AD, Oberstein PE, Thomas DH, Mirek ET, Palermo CF, Sastra SA et al. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2014; 25: 735-747.
18. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update (30-month) of the pivotal ERIVANCE BCC study. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (Suppl; abstr 9013) 85s.
19. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 729-736.
20. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2180-2188.
21. Erivedge [package insert]. San Francisco, Calif: Genentech, Inc; 2012.
22. Pan S, Wu X, Jiang J, Gao W, Wan Y, Cheng D et al. Discovery of NVP-LDE225, a potent and selective smoothened antagonist. *ACS Med Chem Lett*. 2010; 1: 130-134.
23. R, D'Amato V, Formisano L, Nappi L, Raimondo L, Di Mauro C et al. Inhibition of hedgehog signalling by NVP-LDE225 (erismodegib) interferes with growth and invasion of human renal cell carcinoma cells. *Br J Cancer*. 2014; 111: 1168-1179.
24. Fu J, Rodova M, Nanta R, Meeker D, Van Veldhuizen PJ, Srivastava RK et al. NPV-LDE-225 (Erismodegib) inhibits epithelial mesenchymal transition and self-renewal of glioblastoma initiating cells by regulating miR-21, miR-128, and miR-200. *Neuro Oncol*. 2013; 15: 691-706.
25. Nanta R, Kumar D, Meeker D, Rodova M, Van Veldhuizen PJ, Shankar S, Srivastava RK. NVP-LDE-225 (Erismodegib) inhibits epithelial-mesenchymal transition and human prostate cancer stem cell growth in NOD/SCID IL2R $\gamma$  null mice by regulating BMI-1 and microRNA-128. *Oncogenesis*. 2013; 2: e42.
26. Tremblay MR, Lescarbeau A, Grogan MJ, Tan E, Lin G, Austad BC et al. Discovery of a potent and orally active hedgehog pathway antagonist (IPI-926). *J Med Chem*. 2009; 52: 4400-4418.
27. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D et al. Inhibition of hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science*. 2009; 324: 1457-1461.
28. Tang T, Tang JY, Li D, Reich M, Callahan CA, Fu L et al. Targeting superficial or nodular basal cell carcinoma with topically formulated small molecule inhibitor of smoothened. *Clin Cancer Res*. 2011; 17: 3378-3387.
29. Riedlinger D, Bahra M, Boas-Knoop S, Lippert S, Bradtmöller M, Guse K et al. Hedgehog pathway as a potential treatment target in human cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21: 607-615.
30. Ohashi T, Oguro Y, Tanaka T, Shiokawa Z, Tanaka Y, Shibata S et al. Discovery of the investigational drug TAK-441, a pyrrolo[3,2-c]pyridine derivative, as a highly potent and orally active hedgehog signaling inhibitor: Modification of the core skeleton for improved solubility. *Bioorg Med Chem*. 2012; 20: 5507-5517.
31. Bender MH, Hipskind PA, Capen AR, Cockman M, Credille KM, Gao H et al. Abstract 2819: Identification and characterization of a novel smoothened antagonist for the treatment of cancer with deregulated hedgehog signaling. *Cancer Research*. 2011; 71: 2819.
32. Ally MS, Ransohoff K, Sarin K, Atwood SX, Rezaee M, Bailey-Healy I et al. Effects of combined treatment with arsenic trioxide and itraconazole in patients with refractory metastatic



- basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2016; 152 (4): 452-456. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.5473.
33. Chen B, Trang V, Lee A, Williams NS, Wilson AN, Epstein EH Jr et al. Posaconazole, a second-generation triazole antifungal drug, inhibits the Hedgehog signaling pathway and progression of basal cell carcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2016; 28. pii: molcancer.0729.2015. [Epub ahead of print]
34. Hoch L, Faure H, Roudaut H, Schoenfelder A, Mann A, Girard N et al. MRT-92 inhibits hedgehog signaling by blocking overlapping binding sites in the transmembrane domain of the Smoothed receptor. *FASEB J.* 2015; 29: 1817-1829.
35. Lauth M, Bergström Å, Shimokawa T, Toftgård R. Inhibition of GLI-mediated transcription and tumor cell growth by small-molecule antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 8455-8460.
36. You M, Varona-Santos J, Singh S, Robbins DJ, Savaraj N, Nguyen DM. Targeting of the Hedgehog signal transduction pathway suppresses survival of malignant pleural mesothelioma cells *in vitro*. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147: 508-516.
37. Pathi S, Pagan-Westphal S, Baker DP, Garber EA, Rayhorn P, Bumcrot D et al. Comparative biological responses to human sonic, Indian, and desert hedgehog. *Mech Dev.* 2001; 106: 107-117.
38. Petrova E, Matevossian A, Resh MD. Hedgehog acyltransferase as a target in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene.* 2015; 34: 263-268.
39. Coon V, Laukert T, Pedone CA, Latterra J, Kim KJ, Fuhs DW. Molecular therapy targeting Sonic hedgehog and hepatocyte growth factor signaling in a mouse model of medulloblastoma. *Mol Cancer Ther.* 2010; 9: 2627-2636.

## CUESTIONARIO DE AUTOEVALUACIÓN

- Con respecto al carcinoma basocelular, señale la respuesta correcta:
  - Es la segunda neoplasia más frecuente en el ser humano
  - Aparece en zonas que contienen folículos pilosos
  - El subtipo más frecuente es el superficial
  - El fibroepitelioma de Pinkus se localiza habitualmente en extremidades
  - El basoescamoso y el micronodular son variantes menos agresivas
- El carcinoma basocelular puede presentarse formando parte de los siguientes síndromes hereditarios, excepto:
  - Síndrome de Bazex-Dupré-Christol
  - Síndrome del CBC nevoide
  - Síndrome de Oley
  - Síndrome de Rombo
  - Todos son correctos
- Indique la respuesta falsa en relación a Patched1:
  - Se localiza en el cromosoma 1
  - Es un gen supresor tumoral
  - Las mutaciones inactivadoras conllevan activación de la vía de señalización Hedgehog
  - El gen PTCH1 codifica el receptor Sonic Hedgehog
  - Sus mutaciones están presentes tanto en el carcinoma basocelular esporádico como en el síndrome de Gorlin
- Señale la respuesta falsa con respecto a la vía de señalización Hedgehog:
  - En los mamíferos la vía Hh interviene en el desarrollo embrionario a nivel de tubo neural, esqueleto axial, pelo y curación de heridas
  - En adultos está activada excepto en las *stem cells*, células cutáneas y del folículo piloso
  - Prácticamente la totalidad de las células eucariotas poseen en la membrana celular un cilio primario en el que se encuentra el receptor PTCH1
  - Al día de hoy, se han identificado tres genes Hedgehog, dos genes Patched y tres genes GLI
  - El homólogo humano del gen Patched es PTCH1, está localizado en la región 9q22.3
- Indique la respuesta falsa:
  - Patched 1 (PTCH1) en ausencia de ligando actúa inhibiendo a Smoothed (SMO)
  - SMO está activado constitutivamente cuando no está unido a PTCH1
  - Al activarse la vía Hg se produce una inactivación de los factores de transcripción GLI
  - GLI actúa induciendo la transcripción de PTCH mediante retroalimentación negativa
  - GLI produce activación de genes oncogénicos
- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones en relación con la genética del carcinoma basocelular es falsa?
  - En el 80% de los casos de CBC esporádico existe una mutación del gen SMO
  - La mutación en el gen PTCH1 conlleva una activación constitutiva de la vía de señalización Hedgehog
  - La mutación en SMO confiere resistencia a la inhibición por PTCH1

- d) La hiperactivación de la vía Hg está considerada la anomalía precursora de todos los tipos de carcinoma basocelular
- e) La vía de señalización Hg está activada en otros tumores como el meduloblastoma
7. Indique la respuesta correcta respecto a las mutaciones somáticas en el carcinoma basocelular:
- a) El 90% de los casos presenta mutaciones activadoras en PTCH1
- b) En el 10% existen mutaciones inactivadoras de SMO
- c) La activación de la vía Hh es necesaria y suficiente para el desarrollo del carcinoma basocelular
- d) La mutación en el gen supresor de tumores p53 está presente hasta en 90% de los casos
- e) El carcinoma basocelular es un tumor con una alta inestabilidad genómica
8. Con respecto a la predisposición genética al carcinoma basocelular, señale la respuesta falsa:
- a) Los individuos que presentan 1 o 2 alelos de la variante no funcionante del MC1r tienen un elevado riesgo de melanoma y de carcinoma basocelular
- b) Mutaciones activadoras en genes que codifican proteínas reparadoras de ADN confieren mayor susceptibilidad al desarrollo del carcinoma basocelular
- c) Se ha relacionado un polimorfismo en el exón 23 de PCTH1 con mayor agresividad de carcinoma basocelular
- d) Existe una correlación inversa entre fototipo y riesgo de carcinoma basocelular
- e) Los individuos que presentan 1 o 2 alelos de la variante no funcionante del MC1r producen feomelanina
9. Se ha conseguido inducir el desarrollo de carcinoma basocelular en modelos animales portadores de las siguientes mutaciones, excepto:
- a) Mutaciones activadoras de SMO
- b) Sobreexpresión de GLI 1 y 2
- c) Mutaciones en PTCH1
- d) Mutaciones inactivadoras de SUFU
- e) Todas las anteriores son correctas
10. En el carcinoma basocelular existe sobreexpresión de los siguientes mediadores, excepto:
- a) Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)
- b) BCL2
- c) CASP8
- d) FADD like (CFLAR)
- e) CD95(FAS)
11. ¿Cuál de los siguientes fármacos no es un inhibidor de SMO?
- a) Ciclopamina
- b) Trióxido de arsénico
- c) Vismodegib
- d) Sonidegib
- e) Antifúngicos triazólicos
12. Vismodegib es un derivado de:
- a) Trióxido de arsénico
- b) Itraconazol
- c) Ciclopamida
- d) Ibuprofeno
- e) Ninguno de los anteriores
13. ¿Cuál es el primer fármaco aprobado para el tratamiento del carcinoma basocelular metastásico?
- a) Ciclopamina
- b) Trióxido de arsénico
- c) Vismodegib
- d) Sonidegib
- e) Antifúngicos triazólicos
14. ¿Cuál de los siguientes no es un efecto adverso frecuente del Vismodegib?
- a) Calamabres
- b) Pérdida de peso
- c) Alopecia
- d) Hiponatremia
- e) Todos los anteriores son efectos adversos frecuentes
15. La dosis de Vismodegib es de:
- a) 50mg al día
- b) 50 mg 2 veces al día
- c) 100 mg al día
- d) 100 mg 2 veces al día
- e) 150 mg al día

16. ¿Cuál de los siguientes es un inhibidor de GLI?
- a) Ciclopamina
  - b) Trióxido de arsénico
  - c) Vismodegib
  - d) Sonidegib
  - e) Antifúngicos triazólicos
17. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa en relación con el trióxido de arsénico?
- a) Incrementa la apoptosis celular
  - b) Reduce el crecimiento tumoral
  - c) Aumenta la expresión de genes diana de Shh *in vitro* en diversos tumores
  - d) Disminuye la expresión de genes diana de Shh *in vitro* en diversos tumores
  - e) Las respuestas a y b son verdaderas
18. Taladegib es un inhibidor de:
- a) SMO
  - b) GLI
  - c) Patched
  - d) p16
  - e) p53
19. ¿Cuál es el ligando más potente de la vía Hh?
- a) SMO
  - b) GLI
  - c) SHH
  - d) SMO y GLI
  - e) GLI y SHH
20. El anticuerpo monoclonal 5E1 es capaz de inhibir:
- a) SMO
  - b) GLI
  - c) SHH
  - d) SMO y GLI
  - e) GLI y SHH