

Hedgehog 及 WNT 信号通路在眼睑基底细胞癌中的研究进展

陈佳静¹, 李超鹏¹, 王其龙², 王飞¹

引用: 陈佳静, 李超鹏, 王其龙, 等. Hedgehog 及 WNT 信号通路在眼睑基底细胞癌中的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(11): 1822-1826

基金项目: 淮安市科技项目 (No. HAB202102)

作者单位: (223300) 中国江苏省淮安市, 南京医科大学附属淮安第一医院¹眼科; ²中心实验室

作者简介: 陈佳静, 女, 南京医科大学眼科专业在读硕士研究生。

通讯作者: 李超鹏, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 玻璃体视网膜膜疾病. lcp_5726@163.com

收稿日期: 2022-02-21 修回日期: 2022-09-26

摘要

眼睑基底细胞癌 (basal cell carcinoma, BCC) 是最常见的眼睑恶性肿瘤。虽然眼睑 BCC 恶性程度及转移能力较低, 但其发病率逐年上升, 已受到临床医师的广泛重视。目前手术仍为一线治疗, 但局部晚期眼睑 BCC 进行手术有导致毁容及眼部功能丧失的风险, 因此仍然需要寻找新的治疗方案。研究显示多种信号通路的异常表达与其相关, 尤其是 Hedgehog 信号通路及 WNT 信号通路, 它们的激活在眼睑 BCC 中具有十分重要的意义, 同时这两条通路也能够相互作用, 共同介导眼睑 BCC 的发生发展。尽管近年来针对相关信号通路的靶向抑制剂开始应用于 BCC 的临床治疗, 但用药后疾病复发、耐药及不良反应常见, 因此迫切需要针对不同信号通路开发新的抑制剂。所以, 本文综述了眼睑 BCC 中 Hedgehog 及 WNT 信号通路的最新研究进展, 旨在为寻找 BCC 治疗的关键靶点提供重要的科学依据。

关键词: 眼睑; 基底细胞癌; Hedgehog 信号通路; WNT 信号通路

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.11.12

Research progress on Hedgehog and WNT signaling pathways in eyelid basal cell carcinoma

Jia-Jing Chen¹, Chao-Peng Li¹, Qi-Long Wang², Fei Wang¹

Foundation item: Huai'an Science and Technology Project (No. HAB202102)

¹Department of Ophthalmology; ²Department of Key Laboratory, the Affiliated Huai'an No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Chao-Peng Li. Department of Ophthalmology, the Affiliated Huai'an No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China. lcp_5726@163.com

Received: 2022-02-21 Accepted: 2022-09-26

Abstract

• Eyelid basal cell carcinoma (BCC) is the most common eyelid malignant tumor. Although eyelid BCC exhibits a relatively low malignancy and metastatic ability, its incidence is rising annually, and extensive attention has been received from clinicians. Currently, surgery is still the first-line treatment, but surgery for locally advanced eyelid BCC may lead to disfigurement and loss of eye function, so new treatment options are still needed. Studies have shown that the pathogenesis of eyelid BCC is associated with the abnormal expression of multiple signaling pathways, especially the Hedgehog and WNT signaling pathways. Their activation plays an important role in eyelid BCC, and these two pathways can also interact with each other to jointly mediate the development of eyelid BCC. Although targeted inhibitors targeting related signaling pathways have begun to be applied in the clinical treatment of eyelid BCC in recent years, disease recurrence, drug resistance and adverse reactions are still common after medication. Therefore, it is urgent to develop new inhibitors targeting different signaling pathways. Therefore, this paper reviews the recent progress on Hedgehog and WNT signaling pathways in eyelid BCC, aiming to provide important scientific basis for finding key targets for eyelid BCC therapy.

• **KEYWORDS:** eyelid; basal cell carcinoma; Hedgehog signaling pathway; WNT signaling pathway

Citation: Chen JJ, Li CP, Wang QL, *et al.* Research progress on Hedgehog and WNT signaling pathways in eyelid basal cell carcinoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(11): 1822-1826

0 引言

相比于身体其他部位皮肤, 眼周区域的癌症发生率较高^[1]。其中, 基底细胞癌 (basal cell carcinoma, BCC) 是该区域最常见的恶性肿瘤。诸多研究表明, 多种分子信号的异常表达参与 BCC 的发生、发展过程。对眼睑 BCC 发生、发展及耐药发生过程中的肿瘤分子信号变化及其作用的深入探讨, 对揭示其生物学行为与探索有效的防治方法具

有重要意义。本文将对与眼睑 BCC 发生、发展相关的关键分子信号改变作一简要综述。

1 眼睑 BCC 及其特点

眼睑 BCC 占眼睑恶性上皮肿瘤的 85%~95%, 其次是鳞状细胞癌(SCC)、皮脂腺癌和恶性黑色素瘤^[2]。危险因素包括毒素、感染因子、紫外线(UV)照射、局部和全身免疫功能障碍以及基因改变等。由于上眼睑有眉毛阻挡而受紫外线辐射较少, 该病发生于下眼睑(48%)或内眦(27%)的比例高于上眼睑(25%)。2018年WHO病理学分型将该病分为结节型、浅表型、浸润型、硬化型和小结节型^[3]。除了组织病理学分类外, 基于基因组分析, BCC可分为三个亚型: (1) 经典 BCC, 与 Hedgehog 和 WNT 信号通路密切相关; (2) 类似正常的 BCC, 特别是表现出活跃的脂肪酸代谢者; (3) SCC 样 BCC, 其依赖于免疫反应和氧化应激相关基因^[4]。眼睑 BCC 治疗方式取决于患者的一般健康状况、组织病理学亚型、肿瘤的位置和大小, 最常用和最有效的方法是将边缘清晰的病变采取莫氏显微手术或传统手术切除后进行眼睑重建, 极小或浅表的病变(<2mm)可以用二氧化碳激光汽化或冷冻治疗, 局部晚期 BCC 则使用药物治疗^[5]。然而手术切除病灶后需要术者仔细地进行解剖和功能重建, 并且手术部位可能因新的瘢痕形成引起眼睑位置异常, 威胁眼表的健康。据统计, 在 106 例下眼睑肿块切除和修复的病例中, 7a 内眼睑内外翻的发生率为 14.2%。另外, 术后并发症还包括眼睑挛缩、倒睫、眼睑边缘黏膜过度增生、泪腺损伤等^[6]。眼睑 BCC 危害较大, 该癌症可以通过造成眼睑皮肤破坏从而严重影响面部外观, 甚至刺激结膜使患者视力下降^[7]。此外, 无论患者采用药物还是手术治疗, 疾病复发也是常见的。因此, 针对眼睑 BCC 复发率高、皮肤破坏风险高以及现有药物治疗方法产生耐药性的问题, 进一步了解眼睑 BCC 发生的分子机制以及相关信号通路对其诊断和治疗具有重要意义。

2 与眼睑 BCC 发生相关的关键信号通路

2.1 Hedgehog/GLI (Hh/GLI) 通路

Hedgehog/GLI (Hh/GLI) 通路在毛囊发育过程中发挥重要作用, 分为典型通路和非典型通路。该信号通路的失调是眼睑 BCC 发病的重要标志^[8]。此途径通过一系列的配体如 Sonic Hedgehog (SHH)、Indian Hedgehog (IHH) 和 Desert Hedgehog (DHH), 跨膜受体如 Patched-1 (PTCH-1) 和转录因子 Glioma-associated oncogene (GLI-1) 促使细胞增殖, 调节细胞死亡, 保证干细胞的连续性, 在造血系统、皮肤、神经系统和乳腺组织的干细胞自我更新过程中发挥作用^[9]。

SHH 是 Hedgehog 信号通路中研究最多、最广为人知的蛋白配体之一, 它的中断会导致干细胞的发育异常。SHH 通路激活表现为 GLI 的变化, 该变化由 SHH 以浓度依赖的方式产生, 即 GLI 的激活形式 (GLIA) 与抑制形式 (GLIR) 的总和^[10]。最常见的 GLI 抑制机制是通过与 Suppressor of fused (SUFU) 基因结合, 将 GLI-1 隔离在细胞质中, 从而阻止核转位和 Hh/GLI 信号通路靶基因的进一步转录激活, 据 Zheng 等研究, Negating Protein 1 (SNEP1) 和 BCL-2 均可抑制这一过程以促进 Hh 通路^[11]。跨膜受体 PTCH-1 则是一种肿瘤抑制基因的蛋白产物, 对 Hh 信号起负调控作用, 通过抑制 Smoothened

(SMO) 从而使 Hh/GLI 通路失效, 它通常在散发性 BCC 中发生突变, 其失活将可能导致基底细胞痣综合征的发生^[12]。

2.1.1 Hh/GLI 典型信号通路

可分为无配体结合与有相关配体结合两种情况。

2.1.1.1 无配体结合

在没有配体结合的情况下, PTCH-1 抑制 SMO 作用, GLI 转录因子被 SUFU 隔离, 并被蛋白激酶 A (PKA)、蛋白激酶 1 (CK1) 和糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β) 磷酸化, 从而进行蛋白水解, 其 c 端结构域分裂产生 GLIR, 随后 GLIR 易位进入细胞核, 抑制 Hh/GLI 靶基因的转录, 这些靶基因包括 PTCH 和 GLI 自身、WNT 及与细胞增殖的相关基因等^[13]。

2.1.1.2 有相关配体结合

在正常哺乳动物细胞中, 当三种配体之一与受体结合时, Hedgehog 信号传导得以实现。两者结合削弱了 PTCH-1 对 SMO 的抑制作用, 从而使 GLI 免于蛋白水解。GLI 全长形式是一种转录激活因子, 可易位入核, 促进 Hh/GLI 靶基因转录^[14]。在 BCC 中, PTCH-1 功能丧失或 SMO 突变均会提高 GLI 转录活性并触发表皮细胞中 Hedgehog 信号的过度激活。

典型的 Hh/GLI 信号通路局限于初级纤毛 (primary cilium, PC), 尽管在发育过程中至关重要, 但在疾病中并不广泛涉及。在 mRNA 和蛋白水平上, 眼睑 BCC 的 Hh 相关分子中 GLI-1 表达最高, 且在众多良恶性眼睑皮肤肿瘤中有且仅有基底细胞癌表达 GLI-1, 这些证据均提示 GLI-1 可作为鉴别基底细胞癌与其他恶性肿瘤尤其是基底样鳞状细胞癌的候选诊断标志物之一^[15]。

2.1.2 Hh/GLI 非典型信号通路

此为眼睑 BCC 的典型驱动方式之一, 越来越多的证据表明, 在癌症中, GLI 活性的刺激与 SMO 无关^[16]。非典型 Hh/GLI 信号通路的激活机制主要为以下两种。

2.1.2.1 I 型非典型 Hh/GLI 通路

在该通路中, PTCH-1 不与 SMO 相互作用。当与配体结合时, PTCH-1 使 Caspase-3 自身裂解, 激活 Caspase-9 引发细胞凋亡; 当 PTCH-1 与配体结合时, Caspase-9 失活从而抑制其介导的细胞凋亡, 此时 Cyclin B1 从 PTCH-1 受体的胞内结构域释放, 促进细胞增殖^[17]。

2.1.2.2 II 型非典型 Hh/GLI 通路

该通路依赖于 SMO, 但不依赖于 GLI 家族转录因子。据 Shen 等^[18] 研究发现 SMO 除了能够促进 GLI 家族转录因子的活性形式外, 还具有功能性 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 特性, 对异质三聚体 G 蛋白具有选择性, 通过这种特性能够不依赖 GLI 家族的转录因子激活 II 型非典型通路。在基底细胞癌中, 非典型 Hh/GLI 信号通路可能通过增强典型 Hh 通路促进肿瘤发生^[19]。

根据最近的基因组分析, PTCH1 的缺失和 SMO 的增加被认为是 Hh 通路基因的致病突变, 占人眼睑 BCC 的 90%。除此之外还有 SUFU 突变、TP53 突变及 NOTCH 家族基因突变等, 这些基因大部分被认为是肿瘤抑制因子, 突变将导致其功能缺失, 促进 Hh/GLI 信号表达, 驱动肿瘤发生^[20]。

2.1.3 Hh/GLI 抑制剂的开发

随着对 Hh/GLI 信号通路的深入研究, Hh/GLI 抑制剂的开发也获得了充足的发展, 如 Sonidegib、Vismodegib、Saridegib、BMS-833923、Aladegib、

Glasdegib, 这些都属于 SMO 抑制剂 (SMOi)。而 BCC 也是第一个使用 Hh/GLI 通路拮抗剂治疗的瘤种^[21]。Vismodegib 是局部晚期 BCC 患者失去手术和放疗最佳时机情况下唯二可用的靶向治疗之一, 曾于 2012 年被美国食品药品监督管理局批准用于转移性和局部晚期 BCC 的治疗, 已成为眼周 BCC 最常用的手术和放疗新辅助的治疗药物^[22]。其对转移性 BCC 的最终缓解率约 30%, 对局部晚期 BCC 的最终缓解率约 43%。有文献报道 SMO 和 PTCH-1 突变可作为眼睑 BCC 患者对 Vismodegib 治疗反应的预测性生物标志物^[23]。然而, 目前尚无足够的证据表明 Vismodegib 能显著改善患者的生存。Sonidegib 是第二种获批的 Hedgehog 抑制剂, 该抑制剂已成功应用于 BCC 的治疗。Saridegib 于 2018 年获得 FDA 和 EMA 欧盟孤儿病药品委员会批准, 可作为 Gorlin 综合征的突破性治疗指定外用凝胶, 但该药物容易对发生 SMO 突变的高达 50% 的患者产生耐药性, 最常见的是 D437A 突变, 它使药物与 SMO 的亲合力显著降低^[24]。当 Hedgehog 途径抑制失败时, 使用 PD-L1 抑制剂 Pembrolizumab 获得了一定的治疗效果, 这表明靶向 PD-L1 或与 Hedgehog 途径抑制剂联合使用可能成为眼睑 BCC 的有效治疗方案^[25]。

SMOi 和其他途径抑制剂的组合最有希望抑制实体肿瘤中 Hh/GLI 途径的过度激活并降低耐药性。而在一半的 Vismodegib 耐药患者中, Hedgehog 信号元件的突变并不是导致出现耐药的原因, 这有力地表明其他信号通路可能参与了疾病的进展。

2.2 WNT 信号通路 WNT 信号在表皮干细胞的发育、角质形成细胞增殖以及皮肤稳态再生中发挥作用, 它从 WNT 配体与 Frizzled (Fzd) 家族的细胞表面受体结合后开始, 与其他共受体如低密度脂蛋白相关蛋白 (LRP5/6) 或酪氨酸激酶受体 (PTK7、ROR、RYK) 结合, 激活 Dishevelled (Dvl), 最终触发多种信号级联。它的异常调控不仅会引起肿瘤的发生、发展, 还能促进肿瘤复发。Yao 等^[26] 在 BCC 中也观察到 WNT 通路的激活, 表现为 WNT 蛋白的过表达 (WNT1、2、5a、11、13、16 等) 和 β -catenin 的存在。 β -catenin 作为一种膜结合蛋白, 是 WNT 的关键效应因子, 定位于正常表皮的细胞膜、毛囊的细胞质和细胞核内, 激活后易位入核^[27]。WNT 信号通路一般分为 β -catenin 依赖的典型通路 (称为 WNT/ β -catenin 信号通路) 和 β -catenin 独立的非典型通路。

2.2.1 WNT 典型通路 典型通路的激活以 β -catenin 依赖的转录活性为特征。

2.2.1.1 无受体结合 在没有受体的情况下, β -catenin 被轴蛋白、腺瘤性大肠息肉蛋白 (APC)、CK1 和 GSK3 β 组成的降解复合物捕获并磷酸化, β -转导蛋白 (β -TrCP) 与磷酸化的 β -catenin 结合, 最终使其泛素化和蛋白酶体降解^[28]。

2.2.1.2 有受体结合 当 WNT 与受体相互作用时, Dvl 抑制上述复合物, 使 β -catenin 免于磷酸化。未磷酸化的 β -catenin 进入细胞核, 与 T 细胞因子 (TCF)/淋巴增强因子 (LEF) 家族成员相互作用, 触发 WNT 靶基因的转录, 促进细胞周期蛋白 D1 和 C-MYC 等基因的表达, 从而促进细胞增殖^[29]。

WNT/ β -catenin 信号通路控制多种细胞功能, 包括细

胞增殖、分化和迁移, 还在对损伤的急性反应起作用。除了 TCF/LEF 转录因子外, β -catenin 可以与维生素 D 受体 (VDR) 结合。VDR 为介导 1,25(OH)₂D 发挥生物效应的核内生物大分子, Pálmer 等^[30] 发现在没有 VDR 的情况下激活 β -catenin 信号会导致类似 BCC 的肿瘤发展。据报道, 1,25(OH)₂D 可以通过提高质膜中与 β -catenin 结合的 E-cadherin 水平的方式进一步减少 β -catenin 与 LEF/TCF 结合进而转运进入细胞核。除此之外, 它还可以通过刺激 WNT 拮抗剂 DKK-1 的表达抑制 WNT 信号, 这提示 1,25(OH)₂D 可能也可以成为 BCC 新的治疗手段^[29]。

2.2.2 非典型 WNT 通路 独立于 β -catenin, 可分为 WNT/ Ca^{2+} 和 WNT/平面细胞极性 (PCP) 途径。

2.2.2.1 WNT/ Ca^{2+} 途径 在此途径中, WNT 与 Fzd 相互作用激活磷脂酶 C, 将磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP₂) 转化为肌醇 1,4,5-三磷酸 (IP₃) 和 1,2-二酰基甘油 (DAG)。其中, IP₃ 与细胞内钙通道相互作用释放 Ca^{2+} 离子, 激活各种钙依赖激酶, 如蛋白激酶 C (PKC)、钙调蛋白依赖激酶 II (CAMK II) 和钙调蛋白磷酸酶 (Cn)。有研究表明 PKC 能够激活小 GTP 酶; CAMK II 能使 TGF- β 激酶 1 (TAK1) 磷酸化, 诱导 Nemo 样激酶 (NLK) 的激活, 从而抑制 WNT/ β -catenin 信号的转录活性; Cn 去磷酸化活化 T 细胞核因子 (NFAT) 家族蛋白并导致其核易位, 使靶基因得以转录调控^[31]。WNT/ Ca^{2+} 通路的激活促进神经元系统的分化^[32], 尚无研究表明与眼睑 BCC 的发生发展相关。

2.2.2.2 WNT/PCP 通路 WNT 配体与其受体的结合会激活 RhoA 家族小 GTP 酶, 包括 RhoA、RhoA 相关蛋白激酶 (ROCK)、Rac 及其下游效应子、肌动蛋白结合蛋白 Filamin A 和 c-Jun N 端蛋白激酶 (JNK), 进而促进细胞迁移、侵袭或转移。其中, 活化的 JNK 进一步触发活化蛋白-1 (AP-1) 家族转录因子的转录激活。AP-1 蛋白同时也是多个信号如 RAS 通路的下游效应子, 因此不难推断出 WNT 信号通路可通过 AP-1 与其他通路交叉作用。JNK/AP-1 信号可启动 RhoGEFs 的转录程序, 促进核心肌蛋白相关转录因子 (nMRTF) 活性。据研究显示, 小分子 AP-1 抑制剂能够选择性地靶向 lypd3+/TACSTD2+/LY6D+ nMRTF 人 BCC, 为改善联合治疗开辟了道路^[33]。

典型 WNT 信号在 BCC 的起始和进展中起到关键作用, 而非典型 WNT 信号重点在调控肿瘤侵袭和转移过程^[34], 两种 WNT 信号通路可能以相互对抗的方式驱动 BCC 生长。

3 通路间相互作用

Hh 和 WNT 信号之间的相互作用已被证明是协调胚胎发育、干细胞维持和肿瘤发生过程中关键过程的基础。既往研究表明, 眼睑 BCC 的生长既需要 WNT 信号也依赖 Hh 通路, 在正常皮肤发育过程中, 两种信号通路缺一不可, 前者启动毛囊的形成, 后者促进细胞增殖形成成熟毛囊所需的表皮。WNT 是 SHH 的靶基因之一, 典型 WNT 信号先于 Hh 信号激活, 并且是随后 Hh 信号激活所必需的。这两种信号之间的交叉也存在于 BCC 机制中。有研究发现作为脊椎动物 WNT 拮抗剂的 WNT 抑制因子 1 蛋白 (WIF1) 与人类 SHH 具有高亲和力, 亦是人类 SHH 的有效拮抗剂^[35]。WNT 通路和 Hh 通路最惊人的相似之处为它们均是由密切相关的受体 (分别为 Fzd 和 SMO) 介导

的,并且均使用 GSK3 β 、CK1 和 β -trecp 来调节这些途径的关键转录效应因子的蛋白水解^[36]。在晚期 BCC 肿瘤中显示 GLI-1 上调 WNT 基因, GLI-1 和 GLI-2 与干细胞标记物如 LGR4 和 LGR5 有很强的相关性,而后两者为 WNT 信号通路的靶基因,该现象更能证明 Hh 和 WNT 信号在 BCC 癌变过程中存在联系。Steven 等于表达致癌基因 M2SMO 的小鼠中发现了 Hh 通路驱动 BCC 发育中需要典型 WNT 信号通路的证据,此研究还表明阻断典型的 WNT 信号可以阻止 Hh 信号驱动的肿瘤发生^[37]。因此,联合使用 Vismodegib 和 WNT 通路抑制剂治疗 BCC 相比起单药治疗更能抑制肿瘤生长^[38]。

4 上述通路介导的 BCC 耐药及复发

WNT/ β -catenin 信号通路通过调节部分基因促进耐药,包括 MDR-1、CD44、MMP7、IL-10 等。Forkhead box O3 (FOXO3a) 作为 β -catenin 转录共激活因子之一,具有诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡的作用,而在核 β -catenin 表达量高的情况下,该基因被 PI3K 或 AKT 抑制剂激活,使其表现为转移诱导因子而不是促凋亡的肿瘤抑制因子,从而使肿瘤对 PI3K 或 AKT 抑制剂产生耐药性^[39]。抑制 WNT/ β -catenin 信号通路可使癌细胞对化疗药物增敏,并提高免疫治疗的疗效。因此,研究靶向 WNT/ β -catenin 通路的抑制剂对晚期和耐药 BCC 很有必要。

另外,由于在 Hedgehog 途径中负调控因子 SUFU 相对于 SMO 处在下游位置, SUFU 突变可能对 SMOi 或针对该途径上游成分的其他治疗具有耐药性^[40]。因此近年逐渐开发了针对 SMO 下游 Hh-GLI 的替代治疗策略,如酪蛋白激酶 1 (CSNK1)。证据表明,在 SMOi 敏感和耐药的肿瘤环境中,抑制 CSNK1 会干扰致癌的 Hh 信号,它的药理学靶向性为治疗 SMO 抑制剂敏感和耐药的肿瘤提供了一种新的治疗方法^[41]。

已有研究表明, Vismodegib 给药能使肿瘤从增殖状态转变为 Hh 抑制状态,该过程在停药时完全可逆,而在新的 Vismodegib 治疗周期又可重新诱导。Adriana 等认为这可能与 Lgr5+ 细胞的休眠有关,这些 Lgr5+ 细胞在小鼠和人类 BCC 中都存在残余的 WNT 信号活性,并且可以被 WNT 和 HH 双重抑制剂靶向 Lgr5+ 细胞联合 Vismodegib 消除,从而导致绝大多数 BCC 中的肿瘤根除^[42]。由此可见,双重 WNT 和 HH 抑制可能成为避免 BCC 复发的重要临床治疗方案^[43]。

5 结语

综上,对于易治疗的眼睑基底细胞癌,手术仍为一线治疗;但对于一些复杂的病灶,由于可能导致的毁容及眼部功能丧失,手术治疗往往并不可行。而替代疗法如放疗,在眼部这个高度敏感的解剖区域也具有严重的副作用,因此药物靶向治疗局部晚期基底细胞癌 (laBCC) 尤为重要^[44]。

目前最常用于眼睑 BCC 的药物为抑制 Hh 通路的 Vismodegib,它为眼周区域的 laBCC 提供了一种有希望的能替代破坏性手术或放疗的选择。虽然相当多的患者即使停用此药,也可以长时间实现肿瘤完全消退,但患者服用该药期间均发生至少一次不良反应,最常见的不良反应为肌肉痉挛,其次为味觉障碍、脱发和体质量减轻,甚至出现肝毒性,其中味觉障碍是主要的停药原因^[45]。近年来

亦有用 Sonidegib 成功治疗眼周 laBCC 的病例,但其长期疗效和并发症仍有待于进一步研究^[46]。Marco 等研究发现 WIF1 在小鼠体内移植后抑制肿瘤生长和增殖,在体外培养的 BCC 细胞系中没有抑制作用,但目前没有获得批准运用于人眼睑 BCC 治疗中^[47]。过去几年, Hh 信号通路及 Wnt 信号通路已经在眼睑 BCC 的机制研究方面取得了很大的进步,但目前针对抑制剂的应用尚不够深入,继续进行深入研究可为探索 BCC 的治疗方式上提供一定的参考方向。另外,是否多种抑制剂联合使用能达到治疗眼睑 BCC 的最佳效果也需要我们进一步探索。

眼睑 BCC 的形成是细胞信号调控机制中的某些环节发生紊乱造成的,除了上述信号通路参与肿瘤的发生、发展,还有其他途径共同参与眼睑 BCC 的疾病进展,如 TGF- β 途径、JAK-STAT 途径、AKT 途径、MAPKs 信号通路、NOTCH 途径、TP53、MYCN、YAP1 和 TAZ 信号通路等^[48-50]。尽管目前对于眼睑 BCC 的发生机制仍未完全明确,且研究方向多较分散,但随着高通量测序的技术发展,人们对基因水平的研究逐渐深入,对多种信号通路的靶点逐渐清晰,将研制出更多针对新靶点的药物,以期延长患者的生存期及提高患者的生活质量。

参考文献

- 1 Wan Q, Tang J. Exploration of potential key pathways and genes in multiple ocular cancers through bioinformatics analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(10):2329-2341
- 2 Mori S, Di Monta G, Marone U, et al. Lower eyelid orbicularis oculi myocutaneous flap: a feasible technique for full thickness upper eyelid reconstruction. *World J Plast Surg* 2021;10(2):98-102
- 3 Lder DE, Massi D, Scolyer RA, et al. WHO Classification of Skin Tumours. WHO Classification of Tumours Vol.11, 4th edn. Lyon:IARC Publications 2018
- 4 Jee BA, Lim H, Kwon SM, et al. Molecular classification of basal cell carcinoma of skin by gene expression profiling. *Mol Carcinog* 2015;54(12):1605-1612
- 5 Maheshwari A, Finger PT. Cancers of the eye. *Cancer Metastasis Rev* 2018;37(4):677-690
- 6 Carniciu AL, Jovanovic N, Kahana A. Eyelid complications associated with surgery for periocular cutaneous malignancies. *Facial Plast Surg* 2020;36(2):166-175
- 7 Day A, Abramson AK, Patel M, et al. The spectrum of oculocutaneous disease: part II. Neoplastic and drug-related causes of oculocutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(5):821.e1-821.19
- 8 Takata M, Komori T, Ishida Y, et al. Basal cell carcinoma on the ventral site of the finger with an intronic deletion of SUFU gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(2):e128-e130
- 9 Norum JH, Frings O, Kasper M, et al. GLI1-induced mammary gland tumours are transplantable and maintain major molecular features. *Int J Cancer* 2020;146(4):1125-1138
- 10 Niida Y, Togi S, Ura H. Molecular bases of human malformation syndromes involving the SHH pathway: GLIA/R balance and cardinal phenotypes. *Int J Mol Sci* 2021;22(23):13060
- 11 Yan ZW, Cheng MZ, Hu GH, et al. Positive feedback of SuFu negating protein 1 on Hedgehog signaling promotes colorectal tumor growth. *Cell Death Dis* 2021;12(2):199
- 12 Celebi ARC, Kiratli H, Soylemezoglu F. Evaluation of the 'Hedgehog' signaling pathways in squamous and basal cell carcinomas of the eyelids and conjunctiva. *Oncol Lett* 2016;12(1):467-472
- 13 Pecora A, Laprise J, Dahmene M, et al. Skin cancers and the

contribution of rho GTPase signaling networks to their progression. *Cancers (Basel)* 2021;13(17):4362

14 Katoh M, Katoh M. Transcriptional regulation of WNT2B based on the balance of Hedgehog, Notch, BMP and WNT signals. *Int J Oncol* 2009;34(5):1411-1415

15 Kim HS, Kim YS, Lee C, et al. Expression profile of sonic hedgehog signaling-related molecules in basal cell carcinoma. *PLoS One* 2019;14(11):e0225511

16 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

17 Sigafoos AN, Paradise BD, Fernandez-Zapico ME. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease. *Cancers* 2021;13(14):3410

18 Shen F, Cheng L, Douglas AE, et al. Smoothed is a fully competent activator of the heterotrimeric G protein G(i). *Mol Pharmacol* 2013;83(3):691-697

19 Wei LH, Arastoo M, Georgiou I, et al. Activation of the Gi protein-RHOA axis by non - canonical Hedgehog signaling is independent of primary cilia. *PLoS One* 2018;13(8):e0203170

20 Bonilla X, Parmentier L, King B, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2016;48(4):398-406

21 Niyaz M, Khan MS, Mudassar S. Hedgehog signaling: an Achilles' heel in cancer. *Transl Oncol* 2019;12(10):1334-1344

22 Silapunt S, Chen L, Migden MR. Hedgehog pathway inhibition in advanced basal cell carcinoma: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(5):375-382

23 Abi Karam M, Kourie HR, Jalkh N, et al. Molecular profiling of basal cell carcinomas in young patients. *BMC Med Genomics* 2021;14(1):187

24 Cosio T, Di Prete M, Di Raimondo C, et al. Patidegib in dermatology: a current review. *Int J Mol Sci* 2021;22(19):10725

25 Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2017;5:23

26 Yao QM, Epstein CB, Banskota S, et al. Epigenetic alterations in keratinocyte carcinoma. *J Invest Dermatol* 2021;141(5):1207-1218

27 Brinkhuizen T, van den Hurk K, Winnepenninckx VJ, et al. Epigenetic changes in Basal Cell Carcinoma affect SHH and WNT signaling components. *PLoS One* 2012;7(12):e51710

28 Schneikert J, Behrens J. The canonical Wnt signalling pathway and its APC partner in colon cancer development. *Gut* 2007;56(3):417-425

29 Bikle DD. The vitamin D receptor as tumor suppressor in skin. Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer. Cham: Springer International Publishing 2020:285-306

30 Pálmer HG, Anjos-Afonso F, Carmeliet G, et al. The vitamin D receptor is a Wnt effector that controls hair follicle differentiation and specifies tumor type in adult epidermis. *PLoS One* 2008;3(1):e1483

31 De A. Wnt/Ca²⁺ signaling pathway: a brief overview. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011;43(10):745-756

32 Zhen H, Deng HK, Song Q, et al. The Wnt/Ca²⁺ signaling pathway is essential for the regeneration of GABAergic neurons in planarian *Dugesia japonica*. *FASEB J* 2020;34(12):16567-16580

33 Yao CD, Haensel D, Gaddam S, et al. AP-1 and TGFβ cooperativity drives non - canonical Hedgehog signaling in resistant basal cell carcinoma. *Nat Commun* 2020;11(1):5079

34 Lang CMR, Chan CK, Veltri A, et al. Wnt signaling pathways in keratinocyte carcinomas. *Cancers (Basel)* 2019;11(9):E1216

35 Kerekes K, Trexler M, Bányai L, et al. Wnt inhibitory factor 1 binds to and inhibits the activity of sonic hedgehog. *Cells* 2021;10(12):3496

36 Kalderon D. Similarities between the hedgehog and Wnt signaling pathways. *Trends Cell Biol* 2002;12(11):523-531

37 Noubissi FK, Yedjou CG, Spiegelman VS, et al. Cross-talk between Wnt and hh signaling pathways in the pathology of basal cell carcinoma. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(7):1442

38 Biehs B, Dijkgraaf GJP, Piskol R, et al. A cell identity switch allows residual BCC to survive Hedgehog pathway inhibition. *Nature* 2018;562(7727):429-433

39 Tenbaum SP, Ordóñez-Morán P, Puig I, et al. β-catenin confers resistance to PI3K and AKT inhibitors and subverts FOXO3a to promote metastasis in colon cancer. *Nat Med* 2012;18(6):892-901

40 Schulman JM, Oh DH, Sanborn JZ, et al. Multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinoma syndrome associated with a germline SUFU mutation. *JAMA Dermatol* 2016;152(3):323-327

41 Peer E, Aichberger SK, Vilotic F, et al. Casein kinase 1D encodes a novel drug target in hedgehog-GLI-driven cancers and tumor-initiating cells resistant to SMO inhibition. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4227

42 Sánchez-Danés A, Larsimont JC, Liagre M, et al. A slow-cycling LGR5 tumour population mediates basal cell carcinoma relapse after therapy. *Nature* 2018;562(7727):434-438

43 Rodríguez-Blanco J, Pednekar L, Penas C, et al. Inhibition of WNT signaling attenuates self-renewal of SHH - subgroup medulloblastoma. *Oncogene* 2017;36(45):6306-6314

44 de Giorgi V, Trane L, Pieretti G, et al. Treatment of periocular advanced basal cell carcinoma with Hedgehog pathway inhibitors: a single-center study and a new dedicated therapeutic protocol. *Dermatol Reports* 2021;13(3):9240

45 Eiger - Moscovich M, Reich E, Tauber G, et al. Efficacy of vismodegib for the treatment of orbital and advanced periocular basal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2019;207:62-70

46 Hou XY, Rokohl AC, Ortmann M, et al. Effective treatment of locally advanced periocular basal cell carcinoma with oral hedgehog pathway inhibitor? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(10):2335-2337

47 Becker M, Bauer J, Pyczek J, et al. WIF₁ suppresses the generation of suprabasal cells in acanthotic skin and growth of basal cell carcinomas upon forced overexpression. *J Invest Dermatol* 2020;140(8):1556-1565.e11

48 Cho HG, Kuo KY, Li SF, et al. Frequent basal cell cancer development is a clinical marker for inherited cancer susceptibility. *JCI Insight* 2018;3(15):122744

49 Yuan Y, Salinas Parra N, Chen QM, et al. Oncogenic hedgehog-smoothed signaling depends on YAP1 - TAZ/TEAD transcription to restrain differentiation in basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2022;142(1):65-76.e7

50 Iqbal MK, Chaudhuri A, Iqbal A, et al. Targeted delivery of natural bioactives and lipid - nanocargos against signaling pathways involved in skin cancer. *Curr Med Chem* 2021;28(39):8003-8035