

<https://doi.org/10.25208/vdv1277>

## Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи

© Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Сайтбурханов Р.Р.\*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В настоящее время заболеваемость базальноклеточным раком кожи растет во всем мире. Возникновение и прогрессирование базальноклеточного рака кожи обусловлено взаимодействием факторов окружающей среды и генетическими особенностями пациента. Основным патогенетическим путем канцерогенеза является аберрантная активация передачи сигнального пути Hedgehog. Поскольку базальноклеточный рак кожи проявляется значительной вариабельностью клинической картины, течения заболевания и результативности терапии, выявление значимых звеньев молекулярной генетики его патогенеза станет основанием для разработки новых подходов и повышения эффективности лечения, а также преодоления резистентности опухоли к проводимой терапии. Для поиска литературы использованы базы данных PubMed, MedLine, Web of Science и РИНЦ.

**Ключевые слова:** базальноклеточный рак кожи, патогенез, микроРНК.

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Для цитирования:** Кубанов А.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Сайтбурханов Р.Р. Современное представление о патогенезе базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):38–51. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1277>

# Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer

© Alexey A. Kubanov, Irina N. Kondrakhina, Xenia I. Plakhova, Rifat R. Saytburkhanov\*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology  
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

The incidence of basal cell skin cancer is increasing worldwide. The initiation and progression of basal cell skin cancer is due to the interaction of environmental factors and the patient's genetic characteristics. Aberrant activation of the transmission of the Hedgehog signaling pathway is the main pathogenetic pathway of carcinogenesis.

Since basal cell skin cancer is manifested by significant variability of morphological structure, aggressiveness and response to treatment, the disclosure of the molecular genetics of pathogenesis will become the basis for developing new approaches and increasing the effectiveness of treatment, as well as overcoming tumor resistance to treatment.

To search for the necessary literature, the PubMed, MedLine, Web of Science and RSCI databases were used.

**Keywords:** basal cell carcinoma, pathomechanism, microRNA.

**Conflict of interest:** conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Source of funding:** the work was done through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Kubanov AA, Kondrakhina IN, Plakhova XI, Saytburkhanov RR. Modern understanding of the pathogenesis of basal cell skin cancer. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(5):38–51. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1277>

## Введение

В настоящее время наблюдается рост уровня заболеваемости немеланомным раком кожи, который объединяет три нозологии: базальноклеточную карциному, плоскоклеточный рак кожи и карцинома из клеток Меркеля. Базальноклеточный рак кожи — это наиболее распространенный рак кожи, заболеваемость которым постоянно растет, что связано со старением населения Земли и чрезмерной инсоляцией. В то время как смертность не является высокой, при базальноклеточном раке кожи отмечается относительно высокий уровень заболеваемости [3]. В Российской Федерации в структуре онкологических заболеваний доля немеланомных опухолей кожи в 2019 г. составила 10,6% у мужчин и 15,2% у женщин, а прирост заболеваемости в этот же период составил 7,9% у мужчин и 17,9% у женщин. Средний возраст заболевших оказался равным 69,7 г. Показатель смертности (оба пола) составил 1,03 на 100 000 населения, стандартизованный показатель — 0,46 на 100 000 населения (0,33 у женщин и 0,75 у мужчин) [1]. В США базальноклеточный рак кожи составляет 50% всех онкологических заболеваний [2].

В настоящее время доступны различные эффективные подходы к лечению базальноклеточного рака кожи, соответствующий выбор метода лечения требует исчерпывающих знаний о возможных осложнениях, косметических результатах и частоте рецидивов. Кроме того, предпочтения пациента также должны быть учтены и включены в терапевтическое решение.

Патогенез базальноклеточного рака кожи обусловлен взаимодействием факторов окружающей среды и генетическими особенностями пациента. Аберрантная активация передачи сигнального пути Hedgehog является основным патогенетическим путем развития базальноклеточного рака кожи, а изучение его значимых звеньев является первым шагом к разработке и внедрению новых терапевтических подходов для лечения пациентов с базальноклеточным раком кожи.

## Факторы риска развития базальноклеточного рака кожи

Факторы риска развития базальноклеточного рака кожи: пожилой возраст, воздействие ультрафиолетового излучения (включая профессиональное воздействие и рекреационное), фототип кожи, пол, фармакологическая терапия сопутствующей патологии, лучевая терапия в анамнезе, семейный анамнез кожных опухолей, длительное воздействие мышьяка, иммуносупрессия и некоторые генетические синдромы.

### *Возраст как фактор риска развития базальноклеточного рака кожи*

Связанное с возрастом ухудшение функционирования всех биологических систем организма приводит к снижению способности репарации ДНК, геномной нестабильности, снижению функции иммунной системы и хроническому воспалению. В течение жизни клетки кожи накапливают повреждения ДНК, что нарушает процесс апоптоза и сопровождается наличием хронического воспалительного очага, который приводит к изменениям целостности дермального матрикса. В результате этих изменений создается потенциал к росту и размножению мутантных эпидермальных субклонов в микросреде, подходящей для развития опухоли, а именно в условиях хронического воспаления [4, 5].

Случаи базальноклеточного рака кожи преобладают у пожилого населения, что коррелирует с кумулятивным воздействием солнца и накопленным патологическим эффектом других экзогенных факторов, таких как нарушенный циркадный ритм, ожирение, курение, употребление алкоголя, кофе и кофеинсодержащих напитков. У пациентов европеоидной расы в возрасте от 65–79 лет до очень пожилого возраста (> 80 лет) наблюдается самый высокий рост заболеваемости базальноклеточным раком кожи [2, 3, 78].

### *Воздействие ультрафиолетового излучения*

Воздействие ультрафиолетового излучения (диапазоны волн UVA и UVB) способствует развитию рака кожи за счет прямого повреждения клеток, включая мутации ДНК (например, замены пиримидиновых оснований) и индукцию окислительного стресса, который нарушает эффективное восстановление и активацию ДНК, что способствует также развитию местных воспалительных процессов и подавлению кожного противоопухолевого иммунитета [6].

Риск плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи в основном связан с кумулятивным пребыванием на солнце в течение жизни, а также большим числом процедур фототерапевтического лечения [7–9].

Популяционное исследование, проведенное в Канаде, показало, что избыточная инсоляция в детстве и юности является наиболее значимым фактором риска возникновения базальноклеточного рака кожи во взрослом и пожилом возрасте. Эта связь особенно заметна среди людей, чувствительных к солнцу и склонных к ожогам. Исследование также показывает положительную связь между базальноклеточным раком кожи и северо-европейским этническим происхождением, светлым цветом кожи, сильными солнечными ожогами и веснушками в детстве [10].

Использование искусственных источников ультрафиолетового излучения, особенно в раннем возрасте, приводит к увеличению риска развития базальноклеточного рака кожи на 40% по сравнению с контрольной популяцией. Риск увеличивается в зависимости от накопленной с годами дозы излучения, полученной от использования устройств для загара [11, 12].

### *Анамнестические данные*

Наличие у пациента в анамнезе случая базальноклеточного рака кожи представляет собой отдельный фактор риска развития других видов рака кожи, включая немеланоцитарные и меланому. У таких пациентов (от 30 до 50%) высока вероятность развития еще одного очага базальноклеточного рака кожи в течение 5 лет [18] и наблюдается 10-кратное увеличение риска развития базальноклеточного рака кожи по сравнению с общей популяцией [19]. Проспективное когортное исследование с участием 1426 пациентов показывает, что у 40,7 из них развивается новый очаг немеланоцитарного рака кожи в течение 5 лет после первого единичного очага, а у 82% развивается новый очаг немеланоцитарного рака кожи в течение 5 лет после первично множественного поражения [20]. Недавнее итальянское исследование показало, что пациенты с немеланоцитарным раком кожи имели относительный риск развития меланомы в 6,2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Риск развития меланомы был особенно высоким у пациентов, имевших

немеланоцитарный рак кожи до 40 лет (в 25,1 раза по сравнению с контролем) [21].

*Влияние лекарственных препаратов и других лечебных методов на развитие базальноклеточного рака кожи*

Лекарственные препараты, такие как тетрациклины, тиазидные диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты и ретиноиды, обладают фотосенсибилизирующим побочным эффектом, поэтому могут вызывать фототоксические и/или фотоаллергические кожные реакции, действуя как сопутствующие канцерогены с УФ-излучением, и таким образом увеличивают риск развития рака кожи [13]. Экспериментальные и эпидемиологические данные предполагают связь между лекарственной светочувствительностью и раком кожи, вероятно, за счет индукции повреждения ДНК у предрасположенных людей. Риск базальноклеточного рака кожи, особенно с ранним началом, повышается в результате применения противомикробных препаратов. Назначение тетрациклинов, которые часто используются для лечения акне в молодом возрасте, связано с повышенным риском развития базальноклеточного рака кожи у пациентов старшего возраста [10]. Медикаментозная иммуносупрессия у пациентов после трансплантации органов увеличивает риск развития немеланоцитарных видов рака кожи в 10 раз, и это увеличение зависит от продолжительности иммуносупрессивной терапии [22].

Воздействие ионизирующего излучения в условиях окружающей среды, на рабочем месте и в терапевтических целях увеличивает риск развития базальноклеточного, но не других видов рака кожи. В нескольких исследованиях сообщалось о более высокой частоте радиационно-индуцированных базалиом кожи головы у детей, получавших комплексную терапию по поводу дерматомикоза, включавшую эпиляцию рентгеновским излучением по методике Adamson-Kienbock [14–16]. Отмечено, что инфильтративный подтип базальноклеточного рака кожи, который считается более агрессивным, значительно чаще встречается у облученных пациентов [17].

*Сопутствующие заболевания как факторы риска развития базальноклеточного рака кожи*

Несколько генетических синдромов связаны с развитием базальноклеточного рака кожи. Наиболее распространенным является синдром базальноклеточного невуса, синдром невоидной базальноклеточной карциномы или синдром Горлина — Гольца, характеризующийся множественным развитием базалиом в детстве, чаще всего на лице, на груди, спине и волосистой части головы. Другие типичные проявления включают ладонные ямки, кисты верхней и нижней челюсти, эктопические кальцификаты серпа головного мозга, аномалии скелета, характерный внешний вид лица, фибромы яичников, медуллобластомы и менингиомы.

Другие состояния, проявляющиеся высокой вероятностью развития очагов базальноклеточного рака кожи, включают синдром Ромбо, синдром Базекса — Дюпре — Кристола, простой буллезный эпидермолиз и альбинизм [23]. Серопозитивный ВИЧ-статус вдвое увеличивает риск развития базальноклеточного рака кожи [22].

**Молекулярно-биологические аспекты патогенеза базальноклеточного рака кожи**

В патогенезе базальноклеточного рака кожи факторы окружающей среды влияют на свойства генетического аппарата клетки. Показано, что большинство генов, вовлеченных в канцерогенез, обладают мутационной сигнатурой, соответствующей УФ-индуцированному повреждению ДНК [24, 25].

*Лиганд-зависимая и рецептор-индуцированная активация сигнального пути Hedgehog*

Аберрантная активация сигнального пути Hedgehog (НН) является основой патогенеза базальноклеточного рака кожи [26].

Сигнальный путь НН — это высококонсервативный путь передачи сигналов, который играет критическую роль в эмбриогенезе, дифференцировке и пролиферации клеток [27, 28]. В период эмбриогенеза данный сигнальный путь управляет морфогенезом эпидермиса и его придатков за счет перекрестных сигналов между эпителиальными и дермальными клетками, в зрелом возрасте он отвечает за поддержание функциональности стволовых клеток buldge-зоны и контролирует рост волосных фолликулов и регенерацию эпидермиса [27, 28].

Лиганд-зависимая или рецептор-индуцированная активация сигнального пути Hedgehog (“Canonical Hedgehog pathway”) происходит через связывание семейства внеклеточных лигандов НН (т.н. Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) и Desert Hedgehog (DHH) с трансмембранным рецептором Patched 1 (PTCH1). Связывание НН-PTCH1 подавляет функции опухолевого супрессора PTCH1, позволяя высвободить трансмембранный рецептор Smoothed (SMO), связанный с G-белком. Активный SMO мигрирует в первичную ресничку, узкоспециализированную органеллу на основе микротрубочек, которая действует как сенсор внеклеточных сигналов. Таким образом, рецептор SMO запускает сигнальный каскад, который приводит к высвобождению и активации семейства транскрипционных факторов — GLI (GLI1, GLI2 и GLI3), секвестрированных в цитоплазме несколькими белками, включая супрессор слияния (SUFU). Фактически в отсутствие лиганда НН PTCH1 блокирует миграцию SMO в первичных ресничках, а белки GLI находятся в их частично расщепленной неактивной форме, индуцированной фосфорилированием и убиквитилированием. Транслокация SMO в первичные реснички предотвращает протеолитический процесс, и полноразмерная активная форма GLI перемещается в ядро и способствует транскрипции генов-мишеней [26, 29–31]. *GLI1* действует как активатор транскрипции, тогда как *GLI2* и *GLI3* проявляют как положительные, так и отрицательные транскрипционные функции. Гены-мишени НН включают *GLI1*, который дополнительно усиливает исходную передачу сигналов НН на уровне транскрипции [32], а также *PTCH1* и взаимодействующий белок НН (HIP1), которые обеспечивают отрицательную обратную связь, подавляющую этот путь (рис. 1) [26–31].

Сигнальный путь Hedgehog в зависимости от клеточно-специфических мишеней опосредует различные клеточные ответы: пролиферацию и дифференцировку (транскрипционные факторы белковой природы Cyclin D1 и D2, E2F1, N-Мyc, FOXM1, PDGFR, IGFBP3 и IGFBP6, Hes1, Neogenin), выживаемость клеток (ингибитор

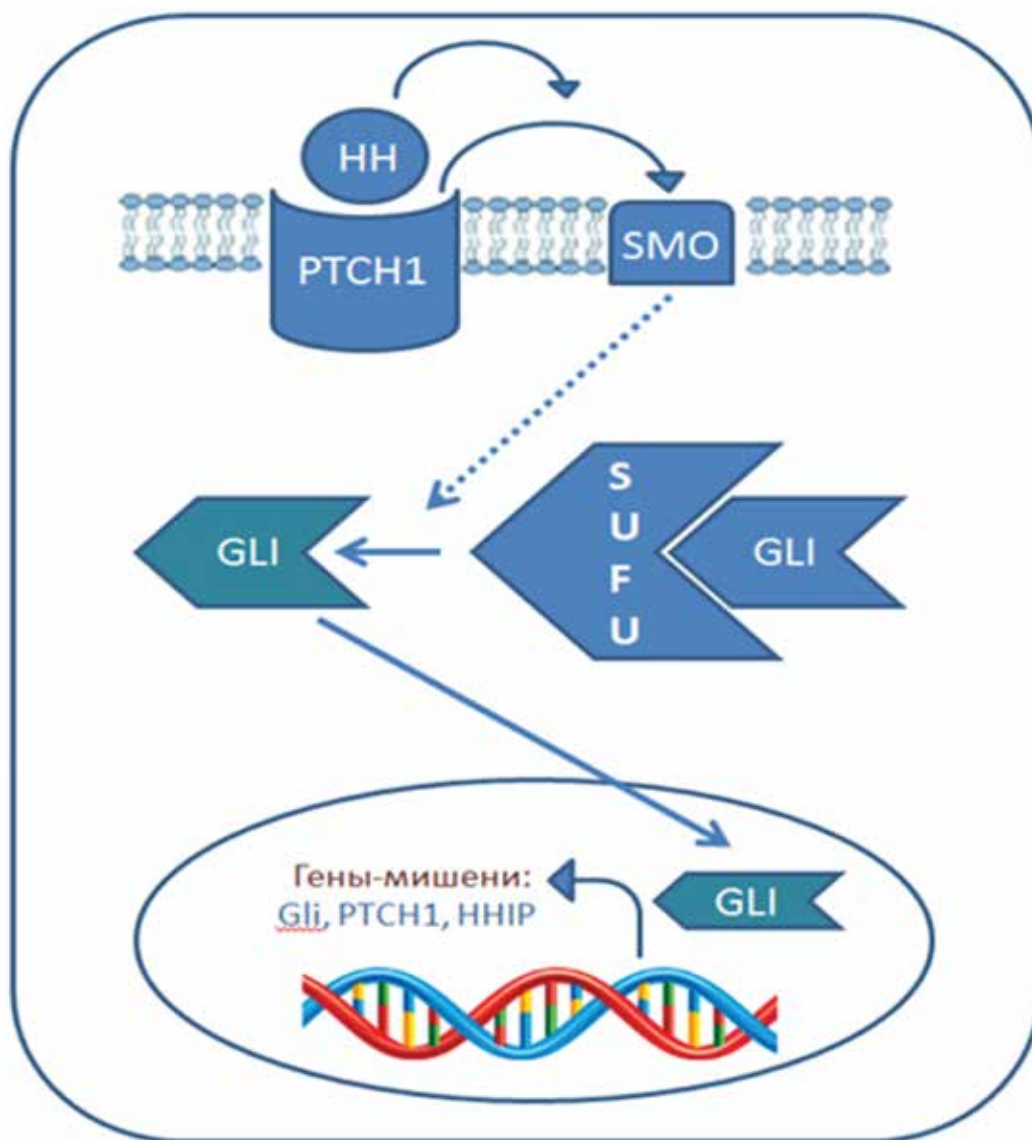


Рис. 1. Физиологический сигнальный путь Hedgehog [79]. Описание в тексте  
 Fig. 1. Physiological Hedgehog signaling pathway [79]. Description in text

апоптоза BCL-2), самообновление (протоонкоген-Bmi1, транскрипционные факторы, регулирующие плюрипотентность клеток Nanog, Sox2), ангиогенез (Vegf, Cyr61), эпителиально-мезенхимальный переход (транскрипционные факторы — Snail1, Sip1, Elk1, и Msx2) и инвазивность (Osteopontin) [26–31].

Большинство компонентов сигнального пути HH могут функционировать как опухолевые супрессоры или протоонкогены, поскольку мутации в их генах способствуют передаче онкогенных сигналов и связаны с широким спектром опухолей, таких как опухоли головного мозга, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, легких, поджелудочной железы, простаты, яичников и кожи, включая базальноклеточный рак кожи (рис. 2) [26, 30].

Потеря одной функциональной копии опухолевого супрессора *PTCH1* у пациентов с синдромом невоидной базальноклеточной карциномы или синдром

Горлина — Гольца предрасполагают к развитию базалиом. Большинство спорадических случаев базальноклеточного рака кожи (85–90%) связаны с мутациями потери функции в *PTCH1*, которые предотвращают ограничение передачи сигнального пути HH. Примерно половина мутаций *PTCH1* содержит «УФ-сигнатуру» с переходами С > Т и тандемным СС > ТТ; однако и другие факторы, такие как окислительный стресс, вовлечены в мутагенез этого гена [30].

Мутации с усилением функции в протоонкогене *SMO*, который становится устойчивым к ингибированию *PTCH1*, могут вносить вклад в 10–20% спорадических случаев развития базальноклеточного рака кожи [33, 34]. Также имеются данные об одновременных мутациях генов *PTCH1* и *SMO* [35].

Мутации в генах *GLI1* [36] и *GLI2* [37], а также в *SUFU* [38], которые нарушают его связывание с GLI, обнаруживаются значительно реже.



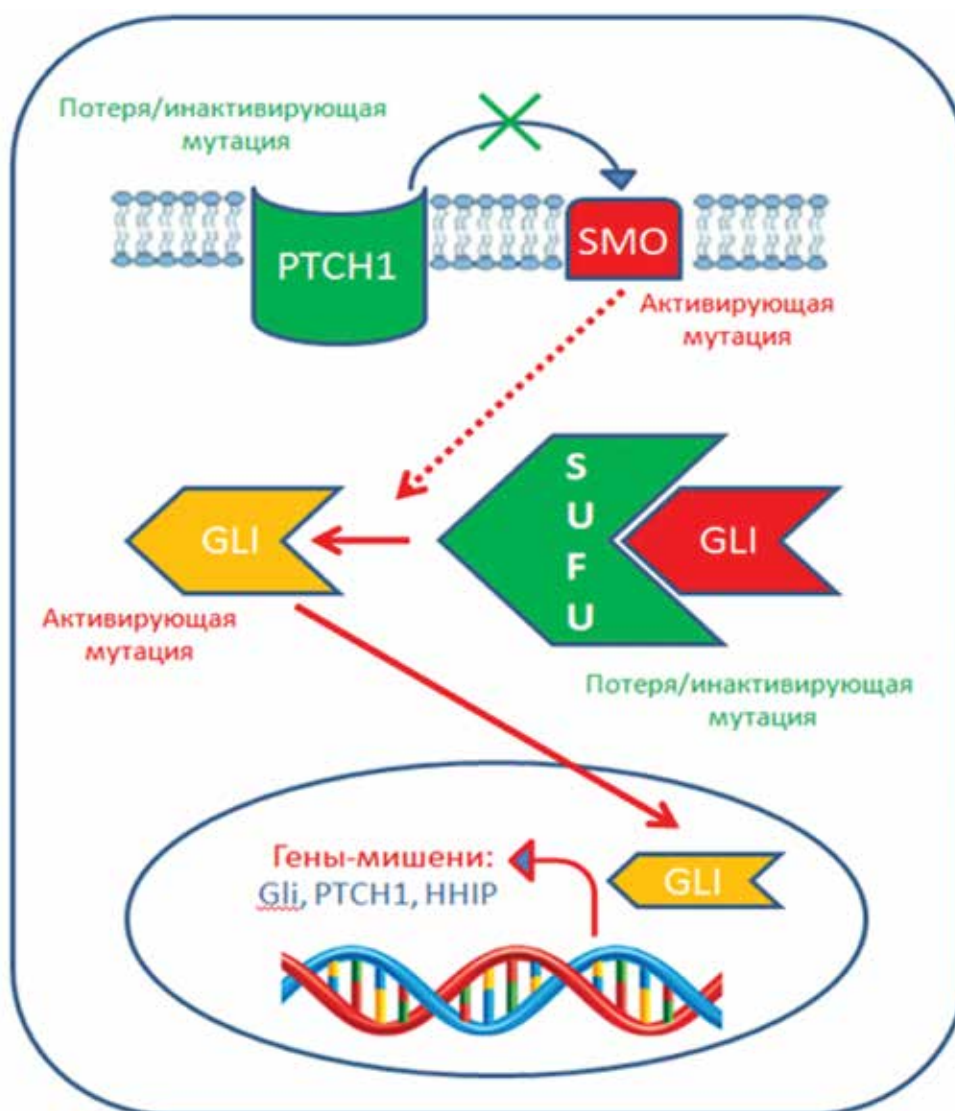


Рис. 2. Лиганд-зависимая или рецептор-индуцированная активация сигнального пути Hedgehog в развитии базальноклеточного рака кожи. Активированные сигнальные пути обозначены красными стрелками, инактивированные — зелеными. Описание в тексте [79]

Fig. 2. Ligand-dependent or receptor-induced activation of the Hedgehog signaling pathway in the development of basal cell skin cancer. Activated or inactivated pathways are reported in red or green, respectively. Description in text [79]

Несмотря на то, что нарушение регуляции сигнального пути Hedgehog само по себе вызывает образование базальноклеточного рака кожи, сложная сеть связанных с канцерогенезом генов и различных регуляторных путей поддерживает гетерогенное генетическое происхождение, что приводит к усложнению понимания патогенеза как медленно растущих, так и локально инвазивных и метастазирующих форм базальноклеточного рака кожи.

**Альтернативная активация сигнального пути Hedgehog**  
Сигнальный путь Hedgehog взаимодействует с другими онкогенными сигнальными сетями, такими как сигнальный путь эпидермального фактора роста (EGFR pathway), инсулиноподобного фактора роста (IGF pathway), трансформирующего фактора роста бета (TGF $\beta$  pathway), атипичной протеинкиназы C (aPKC pathway), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K, AKT и mTOR

pathway) и транскрипционного фактора NF-kB, которые синергетически могут способствовать развитию базальноклеточного рака кожи.

Транскрипционная модификация *GLI* может происходить через альтернативные пути, которые определяются как альтернативный сигнальный путь Hedgehog (“Noncanonical Hedgehog pathway”) при условии, что связывание *HH-PTCH1* и активация *SMO* игнорируются [26, 29, 39].

Было показано, что активность *GLI* регулируется положительно с помощью мембрансвязывающих белков и транскрипционных факторов RAS, TGF $\beta$ , PI3K / AKT, NF-kB и aPKC $\lambda$  и отрицательно с помощью p53 и PKA (рис. 3). Сигнальный путь эпидермального фактора роста (EGFR pathway) через каскад RAS / RAF / MEK / ERK модулирует экспрессию нижележащих мишеней *GLI* путем активации комплекса JUN / AP-1, который действует в кооперации с самим *GLI*. Более

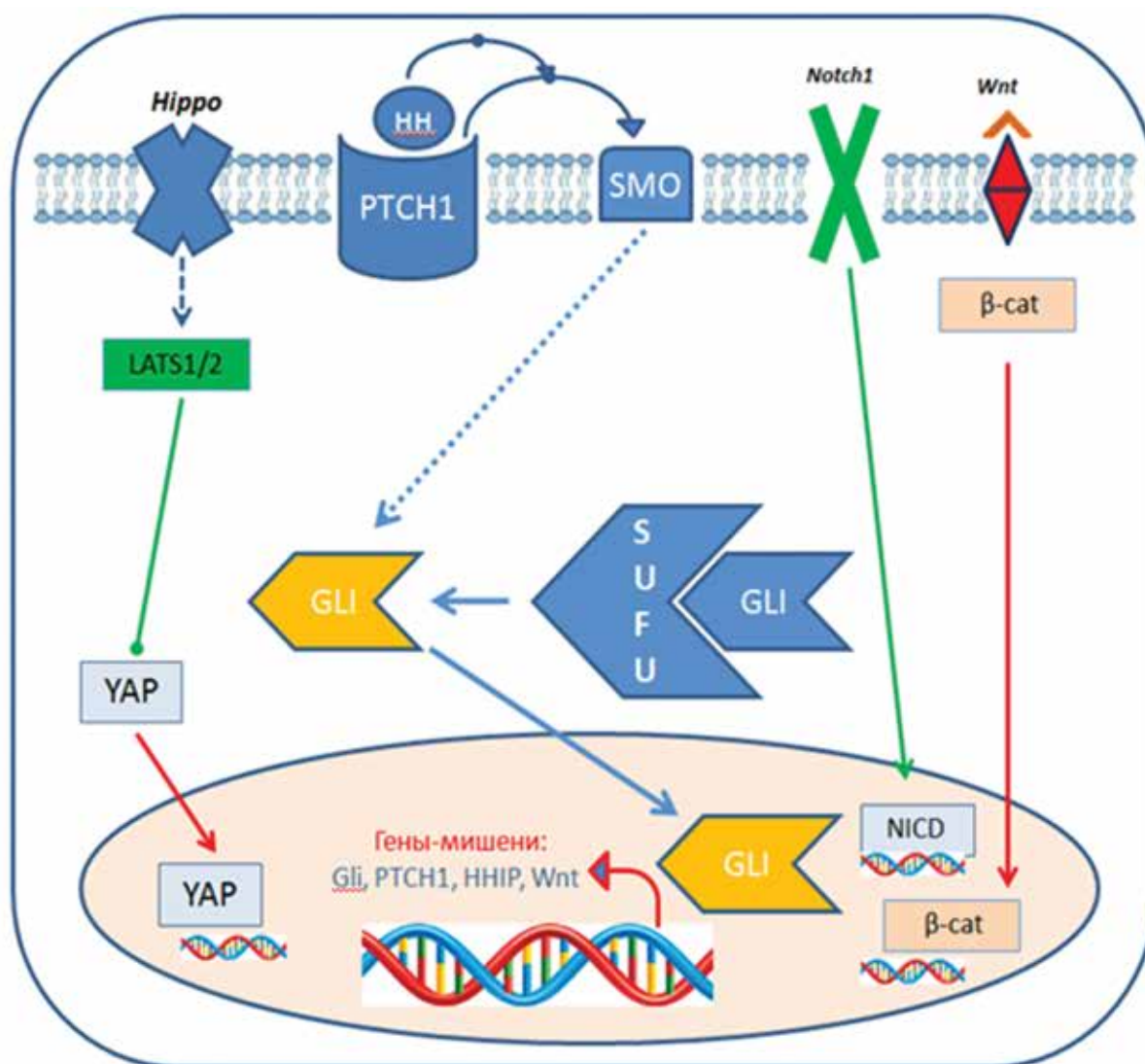


Рис. 3. Альтернативная активация сигнального пути Hedgehog в развитии базальноклеточного рака кожи [79]. Активированные сигнальные пути обозначены красными стрелками, инактивированные — зелеными. Описание в тексте

Fig. 3. Alternative activation of the Hedgehog signaling pathway in the development of basal cell skin cancer [79]. Activated or inactivated pathways are reported in red or green, respectively. Description in text

того, сигнальный путь митоген-активированной протеинкиназы (ERK) предотвращает опосредованную протеосомами деградацию *GLI2* [40]. Сигнальный путь трансформирующего фактора роста бета ( $TGF\beta$ ) усиливает транскрипцию *GLI2*, тогда как активация атипичной протеинкиназы C (aPKC) фосфорилирует и активирует *GLI1* [41].

Сигнальный путь Hedgehog регулирует метастазирование через активацию фосфоинозитид-3-киназы (PI3K / AKT), которая способствует эпителиально-мезенхимальному переходу и секреции матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9).

NF- $\kappa$ B — это фактор транскрипции, запускаемый химическими веществами или УФ-В и связанный с кожным воспалением и канцерогенезом [42], он способствует активации *GLI*, связываясь с его промотором. p53 подавляет активность *GLI1*, регулируя

ядерную локализацию и уровни транскрипции после повреждения ДНК [43]. РКА регулирует локализацию и инактивацию *GLI* посредством прямого фосфорилирования [44].

Альтернативная регуляция *GLI*, опосредованная другими сигнальными путями, может частично объяснить неудачу некоторых клинических испытаний с антагонистами SMO. Например, резистентные к висмодегибу базалиомы демонстрируют высокий уровень aPKC $\lambda$ , а его фармакологическое ингибирование подавляет активность сигнального пути Hedgehog и рост устойчивых клеточных линий базальноклеточного рака кожи [45].

Таким образом, терапевтические стратегии, способные ингибировать альтернативную передачу сигналов Hedgehog в сочетании с SMO или антагонистами *GLI*, могут снижать механизмы резистентности базальноклеточного рака кожи.

### *Роль других сигнальных путей*

Совершенствование технологий геномного анализа привело к идентификации новых генов-драйверов базальноклеточного рака кожи, характеризующихся более сложной генетической взаимосвязью, чем предполагалось ранее. В настоящее время имеются разночтения относительно списка генов-драйверов, выявленных в различных исследованиях, вероятно, отражающие клинично-патологическую гетерогенность проанализированных случаев базальноклеточного рака кожи, например, базалиомы с низким или высоким риском рецидива, опухоли у пациентов с синдромом Горлина — Гольца или базалиомы, резистентные к таргетной терапии.

### *Сигнальный путь Wnt*

Один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток. Весь путь назван по имени одного из лигандов, который активирует путь в клетках — Wnt (от названий двух генов — *Wg* и *Int*; функция последнего связана с развитием раковых опухолей). У человека семейство Wnt-белков состоит из семейства 19 белков. Сигнальный путь Wnt играет решающую роль в эмбриональном развитии и росте волосяных фолликулов и может взаимодействовать с сигнальным путем Hedgehog. Сигнальный путь Wnt инициирует образование зачатков волос, тогда как сигнальный путь Hedgehog способствует пролиферации эпителия фолликулов с образованием зрелого фолликула [49].

Активация сигнального пути Wnt идентифицирована в очагах базальноклеточного рака кожи, обнаруживая избыточную экспрессию компонентов данного сигнального пути и  $\beta$ -катенинстабилизирующие мутации (рис. 4) [50, 51]. При анализе обнаруживают ядерную локализацию  $\beta$ -катенина в 30% случаев базалиом [51].

### *Hippo-YAP — сигнальный путь*

Сигнальный путь Hippo-YAP играет ключевую роль в контроле размера органов, а его дисрегуляция способствует онкогенезу [46]. Основным эффектором этого пути является Yes-связанный белок (YAP), активатор котранскрипции, который регулирует клеточный цикл базальных кератиноцитов, регулирует рост волосяных фолликулов и способствует пролиферации клеток кожи [47].

Мутации в компонентах Hippo-YAP — сигнального пути вызывают ядерную локализацию YAP и aberrантную активацию транскрипции, способствующую развитию базальноклеточного рака кожи (см. рис. 4).

Вследствие тесного взаимодействия между семейством факторов транскрипции *p53* и компонентами данного сигнального пути в контексте их влияния на поддержание гомеостаза между «стволовостью» и дифференцировкой изменения в этом балансе могут способствовать поддержанию высоких характеристик пролиферации раковыми клетками и увеличению их конкурентного преимущества в развитии базальноклеточного рака кожи [48].

### *Сигнальный путь NOTCH*

В клетках человека выявлено четыре трансмембранных рецептора семейства NOTCH (notch, англ. — вырез, насечка). Рецепторы NOTCH являются мишенью белка *p53* и ключевым регулятором дифференцировки

эпидермиса, который активируется, когда нормальные кератиноциты теряют контакт с базальной мембраной [52]. Мутации генов данного сигнального пути у человека в основном связаны с потерей функции, что указывает на супрессивную роль NOTCH в патогенезе (см. рис. 4) базальноклеточного рака кожи [52]. Это наиболее распространенные генетические изменения у данных пациентов, в то же время их нельзя рассматривать как онкогенные факторы [53].

В эксперименте у мышей с дефицитом NOTCH1 развиваются проявления плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи, а активации сигнального пути NOTCH достаточно, чтобы вызвать регресс уже сформировавшихся поражений [54].

### *Роль некодирующих РНК в патогенезе базальноклеточного рака кожи*

МикроРНК — это класс коротких некодирующих РНК длиной 20–25 нуклеотидов, которые функционируют как регуляторы экспрессии генов. Каждая микроРНК может регулировать сотни генов на посттранскрипционных уровнях, а ингибирование трансляции любого данного гена может регулироваться более чем одной микроРНК [55]. К настоящему времени описано более 2500 различных микроРНК. Предполагается, что под их контролем находится около 60% всех протеин-кодирующих генов [56].

Искажение работы системы микроРНК-зависимого посттранскрипционного контроля генов, определяющих активность пролиферации и апоптотическую готовность, метаболический статус, взаимодействие с межклеточным матриксом и адгезивные характеристики, происходит в процессе злокачественной трансформации и усугубляется в ходе прогрессии опухоли.

Некоторые исследования показали, что многие микроРНК дисфункциональны у пациентов с базальноклеточным раком кожи [57], и биологические процессы и молекулярные функции с участием микроРНК остаются неизученными в патогенезе базальноклеточного рака кожи.

Уровни экспрессии аппарата микроРНК — микропроцессорного комплекса, состоящего как минимум из 20 различных белковых молекул (*Drosha*, *DGCR8*, *AGO1*, *AGO2*, *PACT* и *TARBP1*), регулирующего работу системы микроРНК, — значительно выше в очагах базальноклеточного рака кожи по сравнению со здоровым контролем [57].

Отличительные профили микроРНК коррелируют с гистологическими подтипами базальноклеточного рака кожи. Heelfinger et al. [58] проанализировали глобальную экспрессию микроРНК в двух различных подтипах базальноклеточного рака кожи: нодулярный, который характеризуется относительно медленным ростом, и более агрессивный подтип, инфильтративный, который характеризуется деструктивным ростом и высокой вероятностью перинеуральной инвазии. Исследование показало, что эти два подтипа имеют разные профили микроРНК. Было установлено, что miR-183, защитная микроРНК, которая ингибирует инвазию и метастазирование при некоторых типах злокачественных новообразований, подавляется в очагах инфильтративного подтипа базальноклеточной карциномы.

Sonkoly et al. [59] наблюдали, что miR-203, которая преимущественно экспрессируется в коже, подавлялась в очагах базальноклеточного рака кожи. Экспрессия



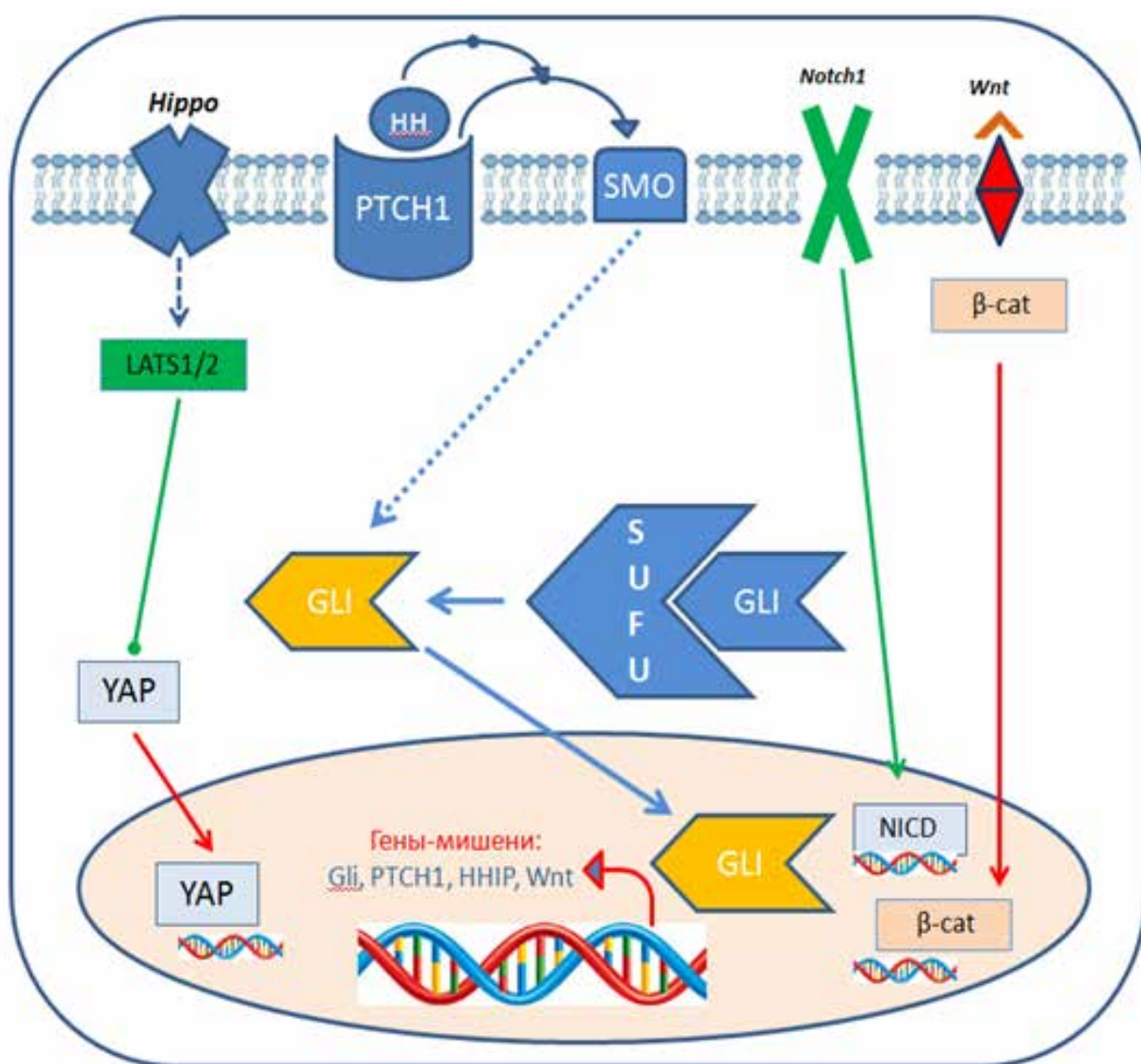


Рис. 4. Мутации в других генах, вовлеченных в патогенез базальноклеточного рака кожи [79]. Активированные сигнальные пути обозначены красными стрелками, инактивированные — зелеными. Описание в тексте

Fig. 4. Mutations in other genes involved in the pathogenesis of basal cell skin cancer [79]. Activated or inactivated pathways are reported in red or green, respectively. Description in text

этих микроРНК подавляется активацией сигнального пути Hedgehog, который является основным в патогенезе базалиомы.

При проведении микроматричного анализа образцов тканей базальноклеточной карциномы обнаружена активированная регуляция 16 микроРНК (miR-17, miR-18a, miR-18b, miR-19b, hsa-miR-19b-1\*, miR-93, miR-106b, miR-125a-5p, miR-130a, miR-181c, miR-181c\*, miR-181d, miR-182, miR-455-3p, miR-455-5p и miR-542-5p) и подавление 10 микроРНК (miR-29c, miR-29c\*, miR-139-5p, miR-140-3p, miR-145, miR-378, miR-572, miR-638, miR-2861 и miR-3196) по сравнению со здоровой кожей [60].

Опубликованные исследования продемонстрировали участие микроРНК в патогенезе базальноклеточного рака кожи и указали на их важную роль

в выборе метода лечения и прогнозе. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы уточнить знания о роли микроРНК в патогенезе базальноклеточного рака кожи и выявить идентифицирующую панель микроРНК, ассоциированных с агрессивными гистологическими подтипами, или использовать данные об изменении уровней экспрессии различных микроРНК как маркеры терапевтического ответа на лечение данных пациентов

#### Ключевые аспекты опухолевого ангиогенеза и роль микроРНК.

Ангиогенез — это физиологический процесс неоваскуляризации из уже существующих кровеносных сосудов, который может происходить во время эмбриогенеза, гомеостаза зрелых тканей

Таблица. МикроРНК с нарушенной регуляцией экспрессии в очагах базально-клеточного рака кожи [59, 60, 69]  
Table. MiRNAs dysregulations in basal cell carcinoma. [59, 60, 69]

Название микроРНК	Тип нарушения экспрессии
miR-203a-3p	Понижена
miR-17-5p	Повышена
miR-18a-5p	Повышена
miR-18b-5p	Повышена
miR-19b-3p	Повышена
miR-19b-1-5p	Повышена
miR-93-5p	Повышена
miR-106b-5p	Повышена
miR-125a-5p	Повышена
miR-130a-3p	Повышена
miR-181c-5p	Повышена
miR-181c-3p	Повышена
miR-181d-5p	Повышена
miR-182-5p	Повышена
miR-455-3p	Повышена
miR-455-5p	Повышена
miR-542-5p	Повышена
miR-29c-3p	Понижена
miR-29c-5p	Понижена
miR-139-5p	Понижена
miR-140-3p	Понижена
miR-145-5p	Понижена
miR-378a-5p	Понижена
miR-572	Понижена
miR-638	Понижена
miR-2861	Понижена
miR-3196	Понижена
miR-100	Повышена

и канцерогенеза [61]. Из-за важной роли кровеносных сосудов в доставке кислорода и питательных веществ, а также удалении углекислого газа и метаболитических отходов опухолевых тканей нарушение регуляции ангиогенеза может приводить к многочисленным патологическим состояниям.

Неоваскуляризация опухоли характеризуется двумя важнейшими аспектами. Во-первых, обеспечение питательными веществами, кислородом и факторами роста, которые стимулируют канцерогенез [62]. Во-вторых, в сочетании с лимфангиогенезом неоваскуляризация способствует предварительному накоплению

опухолевых клеток для метастазирования, поскольку подготавливает место входа в кровоток, позволяя оторвавшимся опухолевым клеткам перемещаться по кровотоку и достигать отдаленных органов [63].

Существует множество эндогенных стимуляторов ангиогенеза, например: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF2), ангиопоэтины (Ang1 и Ang2), фактор роста гепатоцитов (HGF), ИЛ-8, лиганды Notch (Jagged1 [Jag1] и дельта-подобный лиганд 4 [DLL4]) и трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [64]. Семейство VEGF, являющееся наиболее важным стимулятором ангиогенеза, включает VEGF-A, -B, -C, -D и плацентарный фактор роста (PlGF) у людей.

Поскольку образование кровеносных сосудов является нормальным процессом в зрелых тканях, имеется острая потребность в разделении патологического и физиологического ангиогенеза, чтобы использовать эти знания в терапевтических целях.

Было показано, что кровеносные сосуды опухоли значительно отличаются от нормальных как физиологически, так и морфологически [65]. Сосуды, сформированные во время опухолевого ангиогенеза, дезорганизованы и негерметичны [66]. Высокая проницаемость кровеносных сосудов в микроокружении опухоли положительно влияет на доставку противоопухолевых агентов к клеткам-мишеням [65].

Описаны различия на молекулярном уровне между патологическим и физиологическим ангиогенезом. Seaman et al. провели серийный анализ экспрессии генов для определения паттернов экспрессии генов в нормальных и опухолевых клетках. Они обнаружили, что существует 13 генов с 10-кратной сверхэкспрессией в эндотелиальных клетках опухолей [67].

Патологические новообразованные сосуды определяют распространение и метастазирование опухолевых клеток в другие органы. Было показано, что высокая плотность микрососудов сильно коррелирует с увеличением вероятности метастазов и плохой выживаемостью [68].

Существует множество микроРНК, которые участвуют в ангиогенезе опухолей в качестве молекул антиангиогенеза и проангиогенеза. Мы рассмотрели роль микроРНК в ангиогенезе опухолей в следующих разделах.

#### *Роль микроРНК-100 в патогенезе базальноклеточного рака кожи*

По данным Sand et al., в очагах базальноклеточного рака кожи, в особенности склеродермоподобного подтипа, отмечается избыточная экспрессия микроРНК-100 [69]. МикроРНК-100 обладает антиангиогенным эффектом за счет воздействия на сигнальные пути mTOR / HIF-1 $\alpha$  / VEGF.

Мезенхимальные стволовые клетки способствуют формированию и регуляции стромы опухоли за счет секреции экзосом. В эксперименте Pakravan et al., показали, что полученные из мезенхимальных стволовых клеток экзосомы могут интернализироваться в цитоплазму клеток рака молочной железы и снижать экспрессию и секрецию VEGF дозозависимым образом. Поскольку инкубация с анти-miR-100 приводила к усилению регуляции VEGF, было заявлено, что данный эффект был обусловлен переносом miR-100, опосредованным экзосомами [70].

### *Роль микроРНК-17-92 в патогенезе базальноклеточного рака кожи*

Кластер микроРНК-17-92, также известный как *Opcomir-1*, кодируется в локусе гена, не кодирующего белок *MIR17HG*, и состоит из шести микроРНК-17-92 (*miR17*, *miR18a*, *miR19a*, *miR20a*, *miR19b-1* и *miR92a-1*) [71]. В исследовании профилей базальноклеточного рака кожи было показано, что три члена кластера микроРНК-17-92 (*miR-17*, *miR18a* и *miR-19b-1-3p/5p*) были среди максимальных дифференциально экспрессируемых микроРНК [72].

МикроРНК-17-92 подавляет экспрессию различных факторов, индуцирующих ангиогенез разными членами: на *TGFBR2* нацелены *miR-19a* и *miR-17 / 20a*, на *HIF1α* нацелены *miR-18a*, а на *VEGFA* нацелены *miR-17 / 20a*. Это иллюстрирует преимущество кластера микроРНК с различными исходными последовательностями, а именно то, что они могут нацеливаться на несколько компонентов функциональной сети для достижения синергетического эффекта [73].

### *Роль микроРНК-182 в патогенезе базальноклеточного рака кожи*

МикроРНК-182 связана с онкогенной трансформацией, и было описано, что она отрицательно регулирует экспрессию *FOXO1* в клетках рака молочной железы. Другой член семейства *FOX*, *FOXM1*, который активируется в очагах базальноклеточной карциномы фактором транскрипции глиомы-1 (*GLI1*), является геном-мишенью сигнального пути *Hedgehog*. МикроРНК-182 способствует ангиогенезу за счет увеличения экспрессии *VEGF* и *HIF-1α* в условиях гипоксии, увеличивая таким образом доставку кислорода и питательных веществ для роста опухоли [75].

### *Роль микроРНК-29b в патогенезе базальноклеточного рака кожи*

МикроРНК-29b входит в состав согласованной регуляторной сети микроРНК и характеризуется повышенным уровнем экспрессии в очагах базальноклеточного рака кожи [76].

Lee et al. показали, что трансфекция клеток рака молочной железы с помощью *miR-29b* приводит к снижению пролиферации, инвазии и миграции опухолевых

клеток. Кроме того, трансфекция клеточной культуры *HUVEC* с *miR-29b* приводит к уменьшению образования сосудов и точек ветвления. Системное лечение лабораторных мышей с опухолями с помощью *miR-29b* значительно подавляет экспрессию *CD31* и *VEGF* [77].

### **Заключение**

Результатом многочисленных исследований, посвященных изучению ключевых аспектов патогенеза базальноклеточного рака кожи и способов влияния на них, стало разрешение к использованию пероральных форм ингибиторов сигнального пути *Hedgehog* висмодегиба, на основании II фазы многоцентрового, международного, двухкогортного, нерандомизированного исследования (*ERIVANCE BCC*) и сонидегиба, на основании II фазы II, многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования (*BOLT*), для лечения местнораспространенной и метастатической базальноклеточной карциномы в первом случае и для местнораспространенных форм при назначении сонидегиба [80, 81].

В настоящее время ряд исследований посвящены изучению профилей экспрессии микроРНК при различных типах рака и обнаружению ассоциаций между микроРНК и типом, степенью и клиническими исходами рака. Учитывая нарушение регуляции экспрессии микроРНК при различных заболеваниях, особенно при раке, необходимо дальнейшее исследование молекулярных механизмов, объясняющих вклад этих молекул в канцерогенез.

Еще одна область исследований связана с использованием терапевтических средств на основе микроРНК в терапии рака. Ангиогенез является одной из целей терапии рака, и, согласно исследованиям, микроРНК могут ингибировать и активировать различные пути ангиогенеза. Обнаружение молекул, которые играют ключевую роль в различных путях ангиогенеза, и их ингибирование с помощью микроРНК является основой для разработки новых методов лечения рака.

Другой областью применения знаний о роли микроРНК может быть использование данных молекул в качестве специфических прогностических биомаркеров эффективности различных видов терапевтического воздействия на злокачественные новообразования, в том числе базальноклеточный рак кожи. ■

## **Литература/References**

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). 2020. [Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). 2020 (In Russ.)]
- Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2017;7(Suppl 1):5–19. doi:10.1007/s13555-016-0165-y
- Sreekantaswamy S, Endo J, Chen A, Butler D, Morrison L, Linos E. Aging and the treatment of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 2019;37(4):373–378. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.06.004
- Fania L, Mazzanti C, Campione E, Candi E, Abeni D, Dellambra E. Role of Nicotinamide in Genomic Stability and Skin Cancer Chemoprevention. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5946. doi: 10.3390/ijms20235946
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- Snaird VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Exp Dermatol*. 2019;28 Suppl 1:15–22. doi: 10.1111/exd.13819
- Кубанов А.А., Жилова М.Б. К вопросу о потенциальных рисках канцерогенности фототерапии у больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;5:60–67. [Kubanov AA, Zhilova MB. K voprosu



- o potencial'nyh riskah kancerogennosti fototerapii u bol'nyh psoriazom . Vestnik dermatologii i venerologii. 2014;5:60–67 (In Russ.)]
8. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer*. 2006;94(5):743–751. doi: 10.1038/sj.bjc.6602982
  9. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. (1995). Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *International journal of cancer*, 60(4):489–494. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910600411>
  10. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean, DL, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):157–163.
  11. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e5909. doi: 10.1136/bmj.e5909
  12. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):552–562. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.940
  13. Schmidt SA, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29(8):1545–1554. doi: 10.1111/jdv.12921
  14. Boaventura P, Oliveira R, Pereira D, Soares P, Teixeira-Gomes J. Head and neck basal cell carcinoma prevalence in individuals submitted to childhood X-ray epilation for tinea capitis treatment. *Eur J Dermatol*. 2012;22(2):225–230. doi: 10.1684/ejd.2012.1670
  15. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *The New Hampshire Skin Cancer Study Group*. *Arch Dermatol*. 2000;136(8):1007–1011. doi: 10.1001/archderm.136.8.1007
  16. Shore RE, Moseson M, Xue X, Tse Y, Harley N, Pasternack BS. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res*. 2002;157(4):410–418. doi: 10.1667/0033-7587(2002)157[0410:scaxrt]2.0.co;2
  17. Boaventura P, Pereira D, Mendes A, Batista R, da Silva, AF, Guimarães I, et al. Mitochondrial D310 D-Loop instability and histological subtypes in radiation-induced cutaneous basal cell carcinomas. *J Dermatol Sci*. 2014;73(1):31–39. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.09.002
  18. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(10):2365–2375. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.010
  19. Marciel I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1524–1530. doi: 10.1001/archderm.136.12.1524
  20. Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Chren MM. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151(4):382–388. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.3307
  21. Ricci F, Paradisi A, Fania L, Pallotta S., Di Lella G, Sobrino, et al. High melanoma risk in non-melanoma skin cancer patients under age 40: a large retrospective cohort study. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021;156(2):240–243. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06276-X
  22. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):167–179.
  23. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncol*. 2015;11(22):3011–3021. doi: 10.2217/fon.15.246
  24. Ikehata H, Ono T. The mechanisms of UV mutagenesis. *J Radiat Res*. 2011;52(2):115–125. doi: 10.1269/jrr.10175
  25. Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines*. 2018;6(1):6. doi: 10.3390/biomedicines6010006
  26. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(10):743–754. doi: 10.1038/nrc2503
  27. Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev*. 2001;15(23):3059–3087. doi: 10.1101/gad.938601
  28. Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: functions and mechanisms. *Genes Dev*. 2008;22(18):2454–2472. doi: 10.1101/gad.1693608
  29. Niyaz M, Khan MS, Mudassar S. Hedgehog Signaling: An Achilles' Heel in Cancer. *Transl Oncol*. 2019;12(10):1334–1344. doi: 10.1016/j.tranon.2019.07.004
  30. Pellegrini C, Maturò MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2485. doi: 10.3390/ijms18112485
  31. Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, Elmets CA, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog*. 2017;56(12):2543–2557. doi: 10.1002/mc.22690
  32. Lee J, Platt KA, Censullo P, Ruiz i Altaba A. Gli1 is a target of Sonic hedgehog that induces ventral neural tube development. *Development*. 1997;124(13):2537–2552.
  33. Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, et al. Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature*. 1998;391(6662):90–92. doi: 10.1038/34201
  34. Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL, Fisher M, Xie J, Bonifas JM, et al. Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol*. 1998;110(6):885–888. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00222.x
  35. Danhof R, Lewis K, Brown M. Small Molecule Inhibitors of the Hedgehog Pathway in the Treatment of Basal Cell Carcinoma of the Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):195–207. doi: 10.1007/s40257-017-0319-4
  36. Nilsson M, Undèn AB, Krause D, et al. Induction of basal cell carcinomas and trichoepitheliomas in mice overexpressing GLI-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(7):3438–3443. doi: 10.1073/pnas.050467397
  37. Sheng H, Goich S, Wang A, Grachtchouk M, Lowe L, Mo R, et al. Dissecting the oncogenic potential of Gli2: deletion of an NH(2)-terminal fragment alters skin tumor phenotype. *Cancer Res*. 2002;62(18):5308–5316.
  38. Di Magno L, Coni S, Di Marcotullio L, Canettieri G. Digging a hole under Hedgehog: downstream inhibition as an emerging anticancer strategy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1856(1):62–72. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.003
  39. 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. doi:10.3389/fgene.2019.00556
  40. Di Magno L, Coni S, Di Marcotullio L, Canettieri G. Digging a hole under Hedgehog: downstream inhibition as an emerging anticancer strategy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1856(1):62–72. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.003
  41. Atwood SX, Chang AL, Oro AE. Hedgehog pathway inhibition and the race against tumor evolution. *J Cell Biol*. 2012;199(2):193–197. doi: 10.1083/jcb.201207140
  42. DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- $\kappa$ B and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev*. 2012;246(1):379–400. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x
  43. Mazzà D, Infante P, Colicchia V, Greco A, Alfonsi R, Siler M, et al. PCAF ubiquitin ligase activity inhibits Hedgehog/Gli1 signaling in p53-dependent response to genotoxic stress. *Cell Death Differ*. 2013;20(12):1688–1697. doi: 10.1038/cdd.2013.120
  44. 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):4505–4510. doi: 10.1073/pnas.0504337103
  45. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, Li JR, Kim G, Rezaee M, et al. Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell*. 2015;27(3):342–353. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.002



46. Zhang H, Pasolli HA, Fuchs E. Yes-associated protein (YAP) transcriptional coactivator functions in balancing growth and differentiation in skin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(6):2270–2275. doi: 10.1073/pnas.1019603108
47. Zhao B, Li L, Lei Q, Guan KL. The Hippo-YAP pathway in organ size control and tumorigenesis: an updated version. *Genes Dev*. 2010;24(9):862–874. doi: 10.1101/gad.1909210
48. Furth N, Aylon Y, Oren M. p53 shades of Hippo. *Cell Death Differ*. 2018;25(1):81–92. doi: 10.1038/cdd.2017.163
49. van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development*. 2009;136(19):3205–3214. doi: 10.1242/dev.033910
50. Lo Muzio L, Pannone G, Staibano S, Mignogna MD, Grieco M, Ramires P, et al. WNT-1 expression in basal cell carcinoma of head and neck. An immunohistochemical and confocal study with regard to the intracellular distribution of beta-catenin. *Anticancer Res*. 2002;22(2A):565–576.
51. El-Bahrawy M, El-Masry N, Alison M, Poulson R, Fallowfield M. Expression of beta-catenin in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2003;148(5):964–970. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05240.x
52. Watt FM, Estrach S, Ambler CA. Epidermal Notch signalling: differentiation, cancer and adhesion. *Curr Opin Cell Biol*. 2008;20(2):171–179. doi: 10.1016/j.ccb.2008.01.010
53. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):213–220. doi: 10.1038/jid.2013.276
54. Nicolas M, Wolfer A, Raj K, Kummer JA, Mill P, van Noort M, et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet*. 2003;33(3):416–421. doi: 10.1038/ng1099
55. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281–297. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5
56. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009;19(1):92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108
57. Sand M, Sand D, Altmeyer P, Bechara FG. MicroRNA in non-melanoma skin cancer. *Cancer Biomark*. 2012;11(6):253–257. doi: 10.3233/CBM-2012-0274
58. Heffelfinger C, Ouyang Z, Engberg A, Leffell DJ, Hanlon AM, Gordon PB, et al. Correlation of Global MicroRNA Expression With Basal Cell Carcinoma Subtype. G3 (Bethesda). 2012;2(2):279–286. doi: 10.1534/g3.111.001115
59. Sonkoly E, Lovén J, Xu N, Meisgen F, Wei T, Brodin P, et al. MicroRNA-203 functions as a tumor suppressor in basal cell carcinoma. *Oncogenesis*. 2012;1(3):e3. doi: 10.1038/oncsis.2012.3
60. Sand M, Bechara FG, Gambichler T, Sand D, Friedländer MR, Bromba M, et al. Next-generation sequencing of the basal cell carcinoma miRNome and a description of novel microRNA candidates under neoadjuvant vismodegib therapy: an integrative molecular and surgical case study. *Ann Oncol*. 2016;27(2):332–338. doi: 10.1093/annonc/mdv551
61. Goradel NH, Asghari MH, Moloudizargari M, Negahdari B, Haghi-Aminjan H, Abdollahi M. Melatonin as an angiogenesis inhibitor to combat cancer: Mechanistic evidence. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;335:56–63. doi: 10.1016/j.taap.2017.09.022
62. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res*. 2000;60(2):203–212.
63. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin Cancer Biol*. 2015;35 Suppl(Suppl):S224–S243. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001
64. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature*. 2005;438(7070):937–945. doi: 10.1038/nature04479
65. Angara K, Borin TF, Arbab AS. Vascular Mimicry: A Novel Neovascularization Mechanism Driving Anti-Angiogenic Therapy (AAT) Resistance in Glioblastoma. *Transl Oncol*. 2017;10(4):650–660. doi: 10.1016/j.tranon.2017.04.007
66. Chung AS, Ferrara N. Developmental and pathological angiogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:563–584. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154002
67. Seaman S, Stevens J, Yang MY, Logsdon D, Graff-Cherry C, St Croix B. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer Cell*. 2007;11(6):539–554. doi: 10.1016/j.ccr.2007.04.017
68. Bielenberg DR, Zetter BR. The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer J*. 2015;21(4):267–273. doi:10.1097/PPO.0000000000000138
69. Sand M, Bromba A, Sand D, Gambichler T, Hessam S, Becker JC, et al. Dicer Sequencing, Whole Genome Methylation Profiling, mRNA and smallRNA Sequencing Analysis in Basal Cell Carcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(5):760–773. doi: 10.33594/000000171
70. Pakravan K, Babashah S, Sadeghizadeh M, Mowla SJ, Mossahebi-Mohammadi M, Ataei F, et al. MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses in vitro angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling axis in breast cancer cells. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017;40(5):457–470. doi: 10.1007/s13402-017-0335-7
71. Mogilyansky E, Rigoutsos I. The miR-17/92 cluster: a comprehensive update on its genomics, genetics, functions and increasingly important and numerous roles in health and disease. *Cell Death Differ*. 2013;20(12):1603–1614. doi: 10.1038/cdd.2013.125
72. Sand M, Skrygan M, Sand D, Georgas D, Hahn SA, Gambichler T, et al. Expression of microRNAs in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):847–855. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11022.x
73. Ma H, Pan JS, Jin LX, Wu, J., Ren, Y. D., Chen, P. et al. MicroRNA-17-92 inhibits colorectal cancer progression by targeting angiogenesis. *Cancer Lett*. 2016;376(2):293–302. doi:10.1016/j.canlet.2016.04.011
74. Teh MT, Wong ST, Neill GW, Ghali LR, Philpott MP, Quinn AG. FOXM1 is a downstream target of Gli1 in basal cell carcinomas. *Cancer Res*. 2002;62(16):4773–4780.
75. Li Y, Zhang D, Wang X, Yao X, Ye C, Zhang S, et al. Hypoxia-inducible miR-182 enhances HIF1 $\alpha$  signaling via targeting PHD2 and FIH1 in prostate cancer. *Sci Rep*. 2015;5:12495. doi:10.1038/srep12495
76. Wan C, Li Y. Integrative analysis of mRNA-miRNA-TFs reveals the key regulatory connections involved in basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(2):133–143. doi: 10.1007/s00403-019-02002-y
77. Li Y, Cai B, Shen L, Dong Y, Lu Q, Sun S, et al. MiRNA-29b suppresses tumor growth through simultaneously inhibiting angiogenesis and tumorigenesis by targeting Akt3. *Cancer Lett*. 2017;397:111–119. doi: 10.1016/j.canlet.2017.03.032
78. Sawada Y, Nakamura M. Daily Lifestyle and Cutaneous Malignancies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5227. doi: 10.3390/ijms22105227
79. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2020;8(11):449. doi: 10.3390/biomedicines8110449
80. Axelson M, Liu K, Jiang X, He K, Wang J, Zhao H, et al. (2013). U.S. Food and Drug Administration approval: vismodegib for recurrent, locally advanced, or metastatic basal cell carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19(9): 2289–2293. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1956
81. Casey D, Demko S, Shord S, Zhao H, Chen H, He K, et al. (2017). FDA Approval Summary: Sonidegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 23(10), 2377–2381. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2051

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор, анализ, интерпретация данных — Р.Р. Сайтбурханов; анализ литературных данных, формирование структуры статьи — И.Н. Кондрахина; редактирование статьи — А.А. Кубанов, отбор литературных данных, подготовка к публикации — К.И. Плахова.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Literature analysis, data collection, analysis, and interpretation — Rifat R. Saytburkhanov; literature analysis, formation of the structure of the article — Irina N. Kondrakhina; editing — Alexey A. Kubanov; selection of literature data, preparation for publication — Xenia I. Plakhova.

---

### Информация об авторах

---

**\*Рифат Рафаилевич Сайтбурханов** — врач-дерматовенеролог; адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

**Кубанов Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

**Ирина Никифоровна Кондрахина** — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

**Ксения Ильинична Плахова** — д.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plakhova@cnikvi.ru

---

### Information about the authors

---

**\*Rifat R. Saytburkhanov** — dermatovenereologist; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6132-5632>; eLibrary SPIN: 1149-2097; e-mail: rifat03@yandex.ru

**Alexey A. Kubanov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

**Irina N. Kondrakhina** — MD, Cand. (Sci.) Med.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

**Xenia I. Plakhova** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>; eLibrary SPIN: 7634-5521; e-mail: plakhova@cnikvi.ru

---

Статья поступила в редакцию: 00.00.2021

Принята к публикации: 00.00.2021

Дата публикации: 00.00.2021

Submitted: 00.00.2021

Accepted: 00.00.2021

Published: 00.00.2021