

ARTÍCULO DE REVISIÓN

VISMODEGIB Y LA VÍA DEL SONIC HEDGEHOG

Miranda Chacón, Zaray¹ y Roldán Abellán, Berny²

¹Departamento de Anatomía e investigadora educativa, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

²Departamento de Anatomía, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Resumen:

La vía de señalización del Sonic Hedgehog fue descrita a mediados de los noventa, su implicación en los procesos de desarrollo embrionario desde etapas tempranas lo centró en la investigación de la biología molecular. La vía promueve procesos de diferenciación y proliferación celular, a partir de lo cual se describió su papel en la oncogénesis, principalmente en el carcinoma basocelular. Se desarrollaron moléculas para bloquear la vía del hedgehog, con el objeto de crear tratamientos para este tipo específico de cáncer. El Vismodegib es un inhibidor de la vía del hedgehog que ha demostrado eficacia en el tratamiento del carcinoma basocelular metastásico y localmente avanzado. Actualmente se continúa la investigación de estos agentes para el tratamiento de otros tipos de neoplasias.

Palabras clave: proteínas sonic hedgehog, neoplasias, carcinoma basocelular, vismodegib

Recibido: 13 Enero 2015. Aceptado: 5 Marzo 2015. Publicado: 15 Abril 2015.

VISMODEGIB AND HEDGEHOG SIGNALLING PATHWAY

Abstract: Sonic Hedgehog signaling pathway was discovered in the nineties, especially for its implication in the development of the embryo, which led to further investigations of its molecular biology. It promotes cell division and proliferation, and its role in oncogenesis was later described, especially in the basal cell carcinoma. The development of molecules to block this pathway, in order to treat this neoplasm, came into the creation of Vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor which proof efficacy in the treatment of metastatic and locally advanced basal cell carcinoma. Research of this pathway and its clinical implications is continuous.

Key words: sonic hedgehog proteins, neoplasm, basal cell carcinoma, vismodegib.

GENERALIDADES

El desarrollo de la biología molecular en las últimas tres décadas ha sido clave para esclarecer las bases moleculares para el funcionamiento de los organismos, el mantenimiento de la homeostasis y por supuesto el desarrollo de terapias farmacológicas que cada vez sean más específicas y efectivas [1, 2]. Un caso particular que es digno de analizar, es el del Sonic Hedgehog o Erizo Sónico, una vía de señalización, conservada evolutivamente. El gen fue identificado inicialmente en la *Drosophila melanogaster*, posteriormente fue aislado en humanos. Cuenta con tres genes homólogos en los vertebrados: Sonic hedgehog (SHH), Indianhedgehog (IHH) y Deserthedgehog (DHH)[3, 4].

VÍA DE SEÑALIZACIÓN

La vía de señalización del SHH es fundamental durante el desarrollo embrionario, donde participa como molécula de señalización en procesos que inician desde la gastrulación, pasando por diversos estadios de la organogénesis, destacan sitios como el nodo

primitivo, la notocorda, la placa neural, el intestino primitivo, la zona de actividad polarizante en las extremidades, los folículos pilosos, las prominencias ectodérmicas durante el desarrollo facial, los esbozos pulmonares, la retina, el tubérculo genital, la glándula mamaria y recientemente se describe también su participación en la hematopoyesis [4-12].

Las proteínas de la familia hedgehog son ligandos para el receptor Patched, una proteína con 12 dominios transmembrana. Como se observa en la figura 1 el receptor Patched (PTCH1) inhibe al receptor Smoothened (Smo), una proteína de 7 dominios transmembrana, esta es la que activa propiamente la vía de transducción, en el momento que SHH se une a Patched, su efecto inhibitorio sobre Smo cesa, lo que permite que se activen los siguientes pasos en la vía [13,14].

La señal desde Smo llega a un complejo de proteínas citoplasmáticas asociadas a los microtúbulos, este complejo inhibe la transcripción de factores asociados con SHH. Dicho complejo está formado por cuatro proteínas: la kinasa Fused (Fu), la kinesina Costal2 (Cos2), la supresora de Fused (SUFU) y un factor de transcripción tipo dedos de zinc de la familia de proteínas Gli. El complejo Fu, Cos2

y SUFU secuestran al factor de transcripción Gli en ausencia de SHH [15,16].

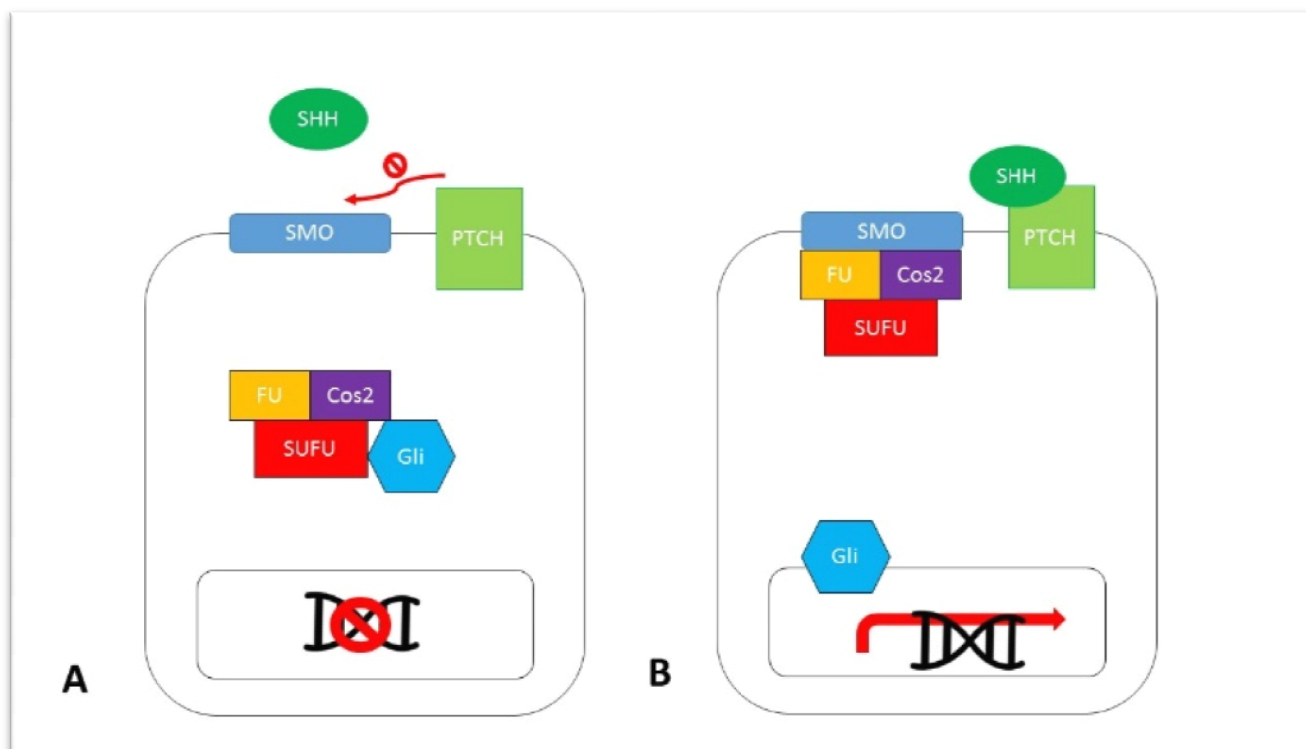


Fig. 1. A. Inhibición de PTCH sobre SMO cuando no se encuentra unido al ligando SHH. B. Unión del SHH a su receptor PTCH, liberación factor Gli para activar la transcripción. [13, 14, 15, 16].

PAPEL EN LA ONCOGÉNESIS

La vía de señalización del SHH normalmente está silenciada en adultos, sin embargo, recientemente se ha estudiado su papel en la oncogénesis, pues esta vía regula procesos de proliferación y diferenciación celular. Se propone que su participación en la oncogénesis se puede explicar por dos mecanismos fisiopatológicos. El primero ligando independiente, donde una mutación de los genes que codifican para las proteínas SHH provoca una activación aberrante de la vía. El segundo es ligando dependiente, debido a una activación anormal de SHH en las células tumorales (ver fig. 2) [11].

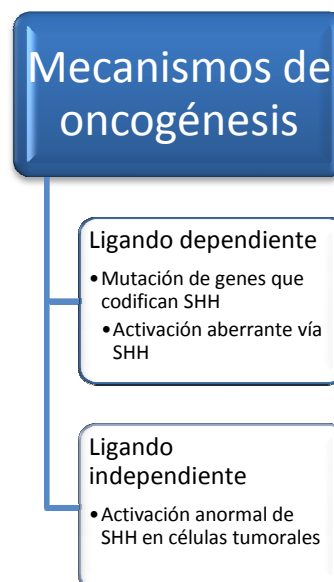


Fig. 2. Mecanismos de oncogénesis asociados a la vía del SHH.

Además, se ha visto en algunos otros tumores, que la activación del vía del SHH se potencia mediante el entrecruzamiento con otras vías de señalización moleculares [17].

Por este motivo, la vía de señalización del SHH ha sido objeto de investigación como un blanco para terapias que inhiben la proliferación celular dependiente de esta vía [18]. Es así como se desarrollaron dos moléculas que inhiben esta vía: la ciclopamina (compuesto derivado de una planta) [19] y el Vismodegib, este último aprobado en 2012 por la Food and Drug Administration (FDA) y en el 2013 por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de carcinoma basocelular [20, 21, 22].

Además, hasta la fecha, se han desarrollado otros inhibidores de la vía del Hedgehog (Hh), como Saridegib y Sonidegib/Erismodegib, con mecanismos similares al Vismodegib [23]. A continuación se profundiza sobre este último.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Vismodegib se administra oralmente a una dosis de 150 mg por día, con un perfil de seguridad aceptable [24]. De manera general se puede decir que la farmacocinética (FC) de Vismodegib es muy similar entre aquellos pacientes sanos y aquellos pacientes portadores de cáncer [25].

Al aumentar proporcionalmente la dosis administrada de Vismodegib, se obtienen aumentos menores a los esperados en la concentración plasmática, así como una acumulación menor a la esperada al administrarse diariamente, es por esto que [24], aunque aún no se han demostrado específicamente los mecanismos, numerosas investigaciones recientes han establecido que la FC de Vismodegib parece ser No-lineal [26, 27, 28].

De manera preclínica se mencionaba que pequeñas disminuciones en las concentraciones del fármaco podían generar efectos grandes en la eficacia [29] y actualmente la descripción de

su cinética se explica porque Vismodegib, después de una única dosis demuestra un perfil de FC único, con una concentración plasmática sostenida y una vida media de eliminación estimada de aproximadamente 12 días [28]. Este tipo de cinética no lineal queda también demostrada en relación a la dosis ya que incrementar la dosis diaria de 150 mg a 270 mg (o inclusive 540 mg) no resulta en una concentración plasmática estacionaria mayor [19]. Dos procesos no lineales son los que se han asociados con las características farmacocinéticas de Vismodegib: La absorción saturable y la alta afinidad de unión a proteínas (también saturable) [24].

Como la mayoría de las drogas, Vismodegib tiende a unirse a la Albúmina, pero también tiene la particularidad de que se une, con alta afinidad, a la Alfa-1-Glucoproteína ácida (AAG, por sus siglas en inglés) [28]. La AAG es un reactante de fase aguda y una transportadora de fármacos lipofílicos básicos y neutrales y se ha demostrado una relación muy estrecha entre los niveles plasmáticos de Vismodegib y de AAG [25, 26, 28].

La importancia de AAG radica en que esta proteína tiene un impacto importante sobre la FC y la farmacodinamia (FD) de un número considerable de drogas y fármacos de diferentes tipos y clases. Específicamente en el ámbito oncológico, AAG se une a los agentes quimioterapéuticos Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib (inhibidores de tirosina kinasa) [28]. Los niveles de AAG normalmente varían entre 0.28 y 0.92 g/L según Graham et al, pero tienden a incrementar ante situaciones de estrés o inflamación y en particular en presencia de tumores malignos donde pueden aumentar hasta 5 veces su nivel basal [28].

Vismodegib tiene una particularidad en relación a los otros fármacos mencionados. Por ejemplo en el caso de Imatinib, que también tiene una alta unión a AAG, un aumento en los niveles de AAG resulta en una concentración plasmática

menor de fármaco libre y un menor aclaramiento (lo que se ha asociado con toxicidad del medicamento y resistencia al mismo en los casos de leucemia), mientras que con Vismodegib sucede que la concentración plasmática de fármaco libre es siempre relativamente baja y manteniendo la misma proporción en relación a la concentración total del fármaco en plasma. Lo anterior se podría explicar, según Graham, por la alta afinidad que tiene Vismodegib a la AAG, pero también a la albúmina sérica, ya que cuando la capacidad de unión de AAG se satura, los niveles de Vismodegib se mantienen bajos debido a que el fármaco libre remanente se une ahora a la albúmina [26,28].

Por estos motivos se propone que en el perfil farmacocinético de Vismodegib influyen tres factores importantes: 1. La absorción limitada por la solubilidad (asociada con la dosis y la característica de no-lineal en el tiempo), 2. La lenta razón de eliminación sistémica (asociada con la larga vida media) y 3. La unión a la AAG [28].

Dentro de las interacciones importantes del Vismodegib se mencionan fármacos como la Claritromicina, la Eritromicina y la Azitromicina (inhibidores de la glucoproteína P) que pueden aumentar la exposición sistémica al medicamento y así la incidencia de efectos adversos. Y aunque in vitro Vismodegib es un conocido sustrato de CYP2C9 y CYP3A4, medicamentos que inhiben CYP no se han asociado con una alteración en la exposición sistémica del fármaco [30].

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

En los últimos años se ha descubierto que una activación aberrante de la vía de señalización del Hh puede llevar al desarrollo del cáncer y específicamente alrededor del año 1996 se descubrió que el carcinoma de células basales estaba asociado con una mutación en los

componentes de la vía señalización del Hh [31,32]. Es por eso que la inactivación del Hh constituye un mecanismo atractivo para evaluar actividad antitumoral [33,34].

De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, el carcinoma de células basales es el cáncer más frecuente, representa cerca de la mitad de todos los cánceres diagnosticados en los Estados Unidos [35,36]. Usualmente el tratamiento quirúrgico es curativo en la mayoría de los casos, pero en algunos pacientes hay una predisposición a la progresión de la enfermedad con tumores metastásicos, localmente avanzados o no resecables [36,37].

Como ya se reseñó en apartados anteriores, normalmente en los tejidos adultos el Hh se encuentra inactivo, pero en la mayoría de los tumores de células basales se ha confirmado una mutación que inactiva el PTCH1 (Mutación con pérdida de función) o también inusualmente de activación constitutiva de SMO (mutación con ganancia de función) [37]. Los hallazgos se dieron principalmente en pacientes que padecían el síndrome de Gorlin-Goltz (Síndrome Névico Basocelular o de nevus de células basales) en el cual hay una predisposición genética, autosómica dominante, de múltiples carcinomas de células basales (además de múltiples queratoquistes y anomalías esqueléticas) causados por una mutación en PTCH1 [38].

Von Hoff y colaboradores determinaron en un estudio multicéntrico, de fase I, que contó inicialmente con 68 pacientes de los cuales 33 tenían el diagnóstico establecido de carcinoma avanzado de células basales, 18 con enfermedades metastásica y 15 con enfermedad localmente avanzada. El estudio tuvo una duración de poco menos de 2 años y al final del mismo se determinó que 18 sujetos presentaron respuesta al tratamiento, 11 tuvieron enfermedad estable por 10.8 meses y 4 presentaron progresión de la enfermedad [37]. En otro estudio multicéntrico, internacional, no aleatorizado con 104 pacientes diagnosticados



con carcinoma metastásico o localmente avanzado, con dosis de 150 mg de Vismodegib cada día (sin grupo control) se demostró una respuesta (determinada como una reducción del 30% o más en la dimensión radiográfica visible o resolución completa de la úlcera si estaba presente al inicio del estudio) de cerca del 30% en los pacientes con carcinoma metastásico y de 43% en el grupo de pacientes con carcinoma localmente avanzado [39]. En cuanto a los efectos adversos del fármaco, de acuerdo a Sekulic et al, un 100% de los sujetos reportaron por lo menos un evento adverso durante el estudio, los más frecuentes fueron espasmos musculares, alopecia y disgeusia [39]. Además se ha reportado pérdida de peso, fatiga, náuseas, disminución del apetito y diarrea [40]. A pesar de que en algún momento se mencionó como una posibilidad, en realidad el fármaco no parecer prolongar el QT corregido [41].

De acuerdo al fabricante y la FDA, el medicamento no debe utilizarse en periodo de lactancia ni tampoco en pacientes embarazadas debido a que puede causar muertes fetales o embrionarias así como efectos adversos severos por lo que se recomienda verificar si la paciente se encuentra embarazada antes de someterla al tratamiento. Fuera de lo anteriormente mencionado, no se mencionan otras contraindicaciones, además se recomienda que los pacientes no donen sangre o productos sanguíneos mientras se encuentren en tratamiento o hayan recibido Vismodegib en los últimos 7 meses [30].

PERSPECTIVAS FUTURAS

Algunos autores han propuesto que en la época actual un concepto fundamental es que el cáncer está asociado directamente a su órgano de origen [42] y es por eso que Vismodegib además de su ya conocida aplicación terapéutica en el carcinoma de células basales, se está estudiando en algunas otras malignidades como el cáncer pancreático, el meduloblastoma, el cáncer de

próstata, el mesotelioma pleural, mieloma múltiple y el condrosarcoma [43].

ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO

El adenocarcinoma de páncreas es uno de las malignidades más agresivas y la cuarta y quinta causa de muerte relacionada a cáncer en los Estados Unidos [44,45] y Europa [46] respectivamente. Múltiple evidencias dan soporte a la idea de que la vía de señalización del Hh posee un rol determinante en la progresión y mantenimiento del cáncer pancreático [47,48]. Inclusive se ha llegado a considerar el mantenimiento de la vía del Hh como un pre-requisito para la viabilidad de las células madre cancerígenas pancreáticas. La vía del Hh está alterada en los tres compartimientos del cáncer pancreático: las células diferenciadas de cáncer pancreático, las células madre cancerígenas y el estroma. La secreción de ligandos de Hh por las células pancreáticas cancerígenas activan la vía del Hh consiguiendo el mantenimiento en la viabilidad de las células madre cancerígenas y la formación de estroma fibrótico [46, 47, 48].

Varios estudios reportan que las proteínas de señalización del Hh están sobreexpresadas en el desarrollo del cáncer y llevan a la formación de un estroma denso desmoplásico que rodea las células cancerígenas y bloquea la llegada de fármacos [44,49]. A pesar de que en estudios preclínicos Vismodegib demostró disminución de células cancerígenas y estroma [39,44], un estudio con pacientes en estadio IV de cáncer pancreático con 106 pacientes asociando la administración de Vismodegib y Gemcitabina (quimioterapéutico) no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo experimental y el grupo placebo [50]. En otro estudio realizado de igual manera con Vismodegib y Gemcitabina, pero esta vez asociando nab-paclitaxel (Abraxane) demostró una media de supervivencia libre de progresión de 5.5 meses con más del 80% de los pacientes con



enfermedad estable o respuesta parcial o completa [51]. Es importante considerar el futuro de estos tratamientos para el cáncer pancreático, para lo cual se requieren más estudios preclínicos y clínicos.

MEDULOBLASTOMA

El meduloblastoma es el tumor maligno más común en la infancia. Como se mencionó previamente, también se ha observado una activación aberrante de la vía del Hh en esta neoplasia [52].

De manera breve se podría mencionar que algunos estudios pequeños y reportes de caso han mostrado mejorías clínicas y hematológicas importantes a partir del tratamiento con Vismodegib [52,53], pero aún no se han realizado estudios con muestras grandes que comprueben una fuerte eficacia homogénea.

Actualmente se estudian con mucho interés los mecanismos que pueden conferir una respuesta adecuada o una ausencia de respuesta en el tratamiento con Vismodegib y se han propuesto algunos probables mecanismos de resistencia adquirida como por ejemplo: mutaciones del Smo o pérdida de la vía de regulación negativa de PTEN (reguladora de la vía del P13K; vía oncogénica) [54, 55, 56].

OTROS APLICACIONES EN ESTUDIO

Recientemente algunos estudios puntuales han demostrado alteraciones aberrantes de la vía del Hh en cáncer de próstata [57,58] y en el mesotelioma pleural maligno [59,60,61].

Sin embargo, no se reportan aún estudios que demuestren el uso de un inhibidor del Smo como tratamiento en estas neoplasias. Es probable que los estudios futuros se dirijan a comprobar la hipótesis del uso eficaz de Vismodegib en estos casos [61].

CONCLUSIONES

La vía de señalización de la familia Hedgehog es indispensable durante el desarrollo embrionario, promueve la diferenciación y proliferación celular. Alteraciones puntuales en esta vía se han asociado al desarrollo de diferentes procesos neoplásicos, siendo el desarrollo del carcinoma de células basales el más estudiado. Debido a estos hallazgos es que se ha desarrollado Vismodegib, un inhibidor puntual del receptor Smo de la vía del Hh. Posterior a diferentes estudios en fase preclínica el medicamento ha sido utilizado en casos de carcinoma de células basales metastásicos o localmente avanzados, con resultados favorables, por lo que cuenta con el aval de la FDA para su utilización en los casos antes mencionados.

La investigación molecular y bioquímica en el área del cáncer no se ha detenido y continúa creciendo, en el caso específico de la vía de señalización del Hh desde ya se proponen diferentes neoplasias que podrían beneficiarse de esta terapia, en especial atención al carcinoma pancreático. Por ahora la evidencia y la investigación señala que la vía del Hh es mucho más de lo que en principio se creía y confirma la importancia de entender más allá de los procesos fisiopatológicos para encontrar la razón etiológica y molecular de algunas entidades y principalmente del desarrollo del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Trist D. Scientific process, pharmacology and drug discovery. *Curr Opin pharmacol.* 2011; 11: 528-533.
2. Lin T, Matsui W. Hedgehog pathway as a drug target: Smoothed inhibitors in development. *Onco Targets Ther.* 2012; 5: 47-58.
3. Bürglin T. The hedgehog protein family. *Genome boil.* 2008; 9(11): 241.1-241.9.



4. Hui M, Cazet A, Nair R, Watkins D, O'Toole S, Swarbrick A. The Hedgehog signaling pathway in breast development, carcinogenesis and cancer therapy. *Breast Cancer Res.* 2013; 15: 203.
5. Carlson B. *Human embryology and developmental biology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
6. Bellusci S, Furuta Y, Rush MG, Henderson R, Winnier G, Hogan BL. Involvement of Sonic Hedgehog (SHH) in mouse embryonic lung growth and morphogenesis. *Development.* 1997; 124: 53-63.
7. Marigo V, Tabin CJ. Regulation of patched by sonic hedgehog in the developing neural tube. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 9346-51.
8. St-Jaques B, Dassule HR, Karanova I, Botchkarev VA, Li J, Danielian PS, *et al.* Sonic hedgehog signaling is essential for hair development. *Curr Biol.* 1998; 8: 1058-68.
9. Echelard Y, Epstein DJ, St-Jaques B, Shen L, Mohler J, McMahon JA, *et al.* Sonic hedgehog a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell.* 1993; 75: 1417-30.
10. Bhardwaj G, Murdoch B, Wu D, Baker DP, Williams KP, Chadwick K, *et al.* Sonic hedgehog induces the proliferation of primitive human hematopoietic cells via BMP regulation. *Nat Immunol.* 2001; 2: 172-80.
11. Watson S, Serrate C, Vignot S. Voie de signalisation Sonic Hedgehog: du développement embryonnaire aux thérapies moléculaires ciblées. *Bull Cancer.* 2010; 97(12): 1477-83.
12. Sahebjam S, Siu LL, Razak AA. The Utility of Hedgehog Signaling Pathway Inhibition for Cancer. *Oncologist.* 2012;17(8):1090-9.
13. Dlugosz AA, Talpaz M. Following the hedgehog to new cancer therapies. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1202-5.
14. Osterlund T, Kogerman P. Hedgehog signalling: how to get from Smo to Vi and Gli. *Trends Cell Biol.* 2006; 16(4): 176-180.
15. Merchant JL. Hedgehog signalling in gut development, physiology and cancer. *J Physiol.* 2012; 590.3: 421-432.
16. Bijlsma MF, Spek CA, Peppelen bosch MP. Hedgehog: an unusual signal transducer. *Bio Essays.* 2004; 26: 387-394.
17. Brechbiel J, Miller-Moslin K, Adjei AA. Crosstalk between hedgehog and other signaling pathways as a basis for combination therapies in cancer. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(6):750-9.
18. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2502-11.
19. Atwood SX, Chang AL, Oro AE. Hedgehog pathway inhibition and the race against tumor evolution. *J Cell Biol.* 2012;199(2):193-7.
20. Chen JK, Taipale J, Cooper MK, Beachy PA. Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. *Genes Dev.* 2002; 16: 2743-48.
21. Aditya S, Rattan A. Vismodegib: a smoothened inhibitor for the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J* 2013; 4(4): 365-368.
22. Meiss F, Zeiser R. Vismodegib. *Recent Results Cancer Res.* 2014;201:405-17.
23. Justilien V, Fields AP. Molecular pathways: Novel approaches for improved therapeutic targeting of hedgehog signaling in cancer stem cells. *Clin Cancer Res.* 2015;21(3):505-13.
24. Sharma M, Karrison T, Kell B, Wu K, Turcich M, Geary D, Kang S, Takebe N, Graham R, Maitland M, Schilsky R, Ratain M, Cohen E. Evaluation of food effect on pharmacokinetics of vismodegib in advanced solid tumor patients. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 3059-3067.
25. LoRusso P, Jimeno A, Dy G, Adjei A, Berlin J, Leichman L, Low J, Colburn D, Chang I, Cheeti S, Jin J, Graham R. Pharmacokinetic Dose-Scheduling Study of Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib (GDC-0449) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2011; 17:5774-5782.
26. Graham R, Hop E.C.A, Borin M, Lum B, Colburn D, Chang I, Shin Y, Malhi V, Low J, Dresser M. Single and multiple dose intravenous and oral



pharmacokinetics of the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib in Healthy Female Subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74(5): 788-796.

27. Mehvar R. Principles of Nonlinear Pharmacokinetics. *Am J Pharm Educ*, 2001; 65: 178-184.
28. Graham R, Lum B, Cheeti S, Yanjin J, Jorga K, Von Hoff D, Rudin C, Reddy J, Low J, LoRusso P. Pharmacokinetics of Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib (GDC-0449) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: The Role of Alpha-1-Acid Glycoprotein Binding. *Clin Cancer Res*. 2011; 17:2512-2520.
29. Wong H, Aliche B, West KA, Pacheco P, La H, Januario T et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of vismodegib in preclinical Models of mutational and Ligand-dependent Hedgehog Pathway activation. *Clin Cancer Res*. 2011;17(14):4682-92.
30. Highlights of Prescribing Information: Erivedge® (Vismodegib). Initial US Approval. [Internet] Página web de US Food and Drug Administration. 2012. [citado el 15 de Octubre de 2014]. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2033881bl.pdf.
31. Kelm J, Magliaron T, Anderson M, Mach C. Vismodegib Provides a Novel Treatment for Advanced Basal Cell Carcinoma. *J Cancer Th*. 2014; 5:217-221.
32. Abidi A. Hedgehog signaling pathway: A novel target for cancer therapy: Vismodegib, a promising therapeutic option in treatment of basal cell carcinomas. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(1):3-12.
33. Low J, Sauvage F. Clinical Experience With Hedgehog Pathway Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2010; 28(36):5321-5326.
34. Ruch J, Kim E. Hedgehog Signaling Pathway and Cancer Therapeutics: Progress to Date. *Drugs*. 2013;73:613-623.
35. Rubin A, Chen E, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma: Current Concepts. *N Eng J Med*. 2005;353:2262-9.
36. Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* [Revista en línea]. 2015 Feb 03 [citado 2015 Feb 12]. Doi:10.1007/s12094-014-1272-9 [Epub ahead of print].
37. Von Hoff D, LoRusso P, Rudin C, Reddy J, Yauch R, Tibes R, Weiss G, Borad M, Hann C, Brahmer J, Mackey H, Lum B, Darbonne W, Marsters J, Sauvage F, Low J. Inhibition of the Hedgehog Pathway in Advanced Basal-Cell-Carcinoma. *N Eng J Med*. 2009; 361:1164-72.
38. Rosón-Gómez S, González-García R, Naval-Gías L, Sastre-Pérez J, Muñoz-Guerra M.F, Días-González F.J. Síndrome de Gorlin-Goltz: Serie de 7 casos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2009; 31(5):309-315.
39. Sekulic A, Migden M, Oro A, Dirix L, Lewis K, Hainsworth J, Solomon J, Yoo S, Arron S, Friedlander P, Marmur E, Rudin C, Chang A, Low J, Mackey H, Yauch R, Graham R, Reddy J, Hauschild A. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-9.
40. Chang AL, Solomon J, Hainsworth J, Goldberg L, McKenna E, Day B et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):60-9.
41. Graham R, Chang I, Jin JY, Wang B, Dufek M, Ayache JA et al. Daily Dosing of Vismodegib to Steady State Does Not Prolong the Qtc Interval in Healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(1):83-89.
42. Jenks S. AACR Highlights: Promise for treating pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(10):786-7.
43. Sandhiya S, Melvin G, Kumar SS, Dkhar SA. The dawn of hedgehog inhibitors: Vismodegib. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;4(1):4-7.
44. Sarris EG, Syrigos KN, WasifSaif M. Novel Agents and Future Prospects in the Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma. Highlights from the "2013 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA: May 30 - June 4, 2013. *JOP. J Pancreas*. 2013;14(4):395-400.
45. Kelleher FC. Hedgehog signaling and therapeutics in pancreatic cancer. *Carcinogenesis*. 2011;32(4): 445-451.
46. Di Marco M, Macchini M, Vecchiarelli S, Sina S, Biasco G. Hedgehog signaling: From the cuirass to



- the heart of pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2012;12(4):388-93.
47. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1605-17.
 48. Hidalgo M, Maitra A. The Hedgehog Pathway and Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2094-2096.
 49. Morton JP, Lewis BC. Shh Signaling and Pancreatic Cancer: Implications for therapy? *Cell Cycle*. 2007;6(13):1553-7.
 50. Catenacci DVT, Bahary N, Nattam SR, Marsh RdW, Wallace JA, et al. Final analysis of a phase IB/randomized phase II study of gemcitabine (G) plus placebo (P) or vismodegib (V), a hedgehog (Hh) pathway inhibitor, in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (PC): A University of Chicago phase II consortium study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4012.
 51. De Jesus-Acosta A, O'Dwyer P, Ramanathan R, Von Hoff D, Maitra A, Rasheed Z, Zheng L, Rajeshkumar NV, Le DT, Hoering A, Bolejack V, Yabuuchi S, Laheru D. A phase II study of vismodegib, a hedgehog (Hh) pathway inhibitor, combined with gemcitabine and nab-paclitaxel (nab-P) in patients (pts) with untreated metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol* 2014, 32(3): 257.
 52. Rudin CM, Hann CL, Laterra J, Yauch RL, Callahan CA, Fu L et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1173-8.
 53. Asklund T, Henriksson R, Axelsson J, Bergström A, Kasper M, Ögren M et al. Early and persisting response to vismodegib in a patient with bone metastasizing medulloblastoma. *Acta Oncol*. 2013;52(4):862-6.
 54. Metcalfe C, de Sauvage FJ. Hedgehog fights back: Mechanism of acquired resistance against Smoothened antagonists. *Cancer Res*. 2011;71(15):5057-61.
 55. Yauch RL, Dijkgraaf GJ, Alicke B, Januario T, Ahn CP, Holcomb T et al. Smoothened mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science*. 2009;326(5952):572-4.
 56. Metcalfe C, Alicke B, Crow A, Lamoreux M, Dijkgraaf GJ, Peale F et al. PTEN loss mitigates the response of medulloblastoma to Hedgehog pathway inhibition. *Cancer Res*. 2013;73(23):7034-42.
 57. Karlou M, Lu JF, Wu G, Maity S, Tzelepi V, Navone NM, Hoang A, Logothetis CJ, Efstathiou E. Hedgehog signaling inhibition by the small molecule smoothened inhibitor GDC-0449 in the bone forming prostate cancer xenograft MDA PCa 118b. *Prostate*. 2012;72(15):1638-47.
 58. Gonnissen A, Isebaert S, Haustermans K. Hedgehog signaling in prostate cancer and its therapeutic implication. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):13979-14007.
 59. Li H, Lui N, Cheng T, Tseng HH, Yue D, Giroux-Leprieur E et al. Gli as a novel therapeutic target in malignant pleural mesothelioma. *PLoS One*. 2013;8(3): e57346.
 60. Shi Y, Moura U, Opitz I, Soltermann A, Rehrauer H, Thies S et al. Role of hedgehog signaling in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(7):4646-56.
 61. 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(1):508-16.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Miranda Chacón, Zaray

Correo electrónico: zaray.mirandachacon@ucr.ac.cr

