

黑色素瘤中的细胞焦亡机制及其潜在治疗策略

黄晓敏

邛崃市中医医院皮肤科, 四川 成都

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年2月28日

摘要

焦亡是由Gasdermins蛋白家族介导的程序性细胞死亡, 其执行机制依赖于caspase-1或caspase-4/5/11对Gasdermin D (GSDMD)的特异性切割。该切割导致GSDMD的N端成孔结构域(PFD)与C端阻遏结构域(RD)分离, 进而形成膜穿孔, 最终介导细胞死亡。PFD寡聚化在膜中形成大孔, 从而驱动溶胀和膜破裂。细胞焦亡在免疫反应中起着重要作用, 但过度激活可能与多种疾病的发生相关, 如感染、自身免疫疾病和肿瘤。黑色素瘤的发病率在世界范围内迅速增加, 不仅是男性第五大最常见的癌症类型之一, 也是女性第六大最常见的癌症类型之一, 成为一个严重的公共卫生问题。近年来的研究发现, 焦亡在黑色素瘤的发生及发展中发挥着关键作用, 靶向促进细胞焦亡的药物在黑色素瘤的治疗中具有巨大潜力。本文讨论了焦亡的概念和调控机制、焦亡在黑色素瘤中的作用及其机制以及靶向黑色素瘤的潜在治疗价值。

关键词

焦亡, 黑色素瘤, 抗肿瘤药物, 皮肤恶性肿瘤, 靶向治疗, 成孔蛋白

The Mechanism of Cell Pyroptosis in Melanoma and Potential Therapeutic Strategies

Xiaomin Huang

Department of Dermatology, Qionglai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: February 28, 2026

Abstract

Pyroptosis is a programmed cell death mediated by the Gasdermins protein family, and its execution mechanism depends on the specific cleavage of Gasdermin D (GSDMD) by caspase-1 or caspase-4/5/11. This cleavage results in the separation of the N-terminal pore-forming domain (PFD) from

the C-terminal repressor domain (RD) of GSDMD, which subsequently forms a membrane perforation and ultimately mediates cell death. PFD oligomerization forms macropores in the membrane, which drives swelling and membrane rupture. Pyroptosis plays an important role in the immune response, but excessive activation may be associated with the occurrence of a variety of diseases, such as infections, autoimmune diseases, and tumors. The incidence of melanoma is rapidly increasing worldwide, becoming not only the fifth most common type of cancer in men but also the sixth most common type of cancer in women, posing a serious public health problem. Recent studies have found that pyroptosis plays a key role in the occurrence and development of melanoma, and drugs targeting pyroptosis have great potential in the treatment of melanoma. This review discusses the concept and regulatory mechanism of pyroptosis, the role and mechanism of pyroptosis in melanoma, and the potential therapeutic value of targeting melanoma.

Keywords

Pyroptosis, Melanoma, Anti-Cancer Drugs, Skin Malignancy, Targeted Therapy, Pore-Forming Proteins

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

黑色素瘤是一种由黑色素细胞起源的恶性肿瘤。黑色素细胞是产生黑色素的细胞，主要存在于皮肤中，但也存在于眼睛、耳朵、软脑膜、胃肠道以及口腔、生殖器和鼻窦粘膜中[1]。由于近年来自然阳光和室内的紫外线辐射暴露，皮肤黑色素瘤(Cutaneous Melanoma, CM)的发病率在全球稳步上升[2]-[4]。CM是基因突变逐步积累的结果，这些基因突变改变了细胞增殖、分化和死亡。另外，遗传也是黑色素瘤发病的一个重要原因[5]-[7]。黑色素瘤根据其形成途径可划分为浅表扩散性黑色素瘤(低累积性阳光损伤黑色素瘤)和恶性雀斑样斑黑色素瘤(高累积性阳光损伤黑色素瘤) [8]。原发性黑色素瘤通常通过广泛切除(有时称为具有安全边际的切除)进行治疗[9]，恶性雀斑痣进行非手术处理[10]。但对于一些晚期的黑色素瘤患者，通常采用化疗、免疫治疗或靶向治疗[11][12]。然而，当前黑色素瘤的化疗效果有限，主要因为其抗药性和毒性较大，且无法有效靶向肿瘤细胞。虽然免疫治疗和靶向治疗在部分患者中取得了显著效果，但仍面临耐药性发展、疗效不稳定以及副作用等挑战[13]-[15]。因此，迫切需要开发新的靶向药物用来治疗黑色素瘤。

焦亡(Pyroptosis)是近年来被发现的一种程序性细胞死亡，由 Gasdermins 蛋白家族介导[16][17]，由炎症小体激活引发，并伴随着 caspase-1 或 caspase-4/5/11 的激活，特异性切割 GSDMD，分离 PFD 和 RD。PFD 寡聚化在膜中形成大孔，从而驱动溶胀和膜破裂[18]。细胞焦亡在免疫反应中起着重要作用，但过度激活可能与多种疾病的发生相关，如感染、自身免疫疾病和肿瘤[19]-[21]。近年来的研究表明，焦亡在黑色素瘤的发生及发展中发挥着关键作用，靶向促进细胞焦亡的药物在黑色素瘤的治疗中具有巨大潜力。

2. 焦亡

焦亡首次发现于感染肠道鼠伤寒沙门氏菌血清型的巨噬细胞[22]。早期研究观察到细胞死亡伴随染色质浓缩和 DNA 片段化，曾将其归类为凋亡的亚型。直到 1998 年，Hilbi 团队发现，这种细菌诱导的细胞死亡严重依赖于 caspase-1，才正式确立其作为程序性细胞死亡新类别的地位[23]。其与凋亡的核心区

别在于：在保持核膜结构的同时发生线粒体膜电势崩溃以及细胞肿胀至正常体积的 2~3 倍后发生渗透性裂解[24]。焦亡的分子机制由 GSDM 蛋白家族控制，当病原体相关分子模式(PAMP)或损伤相关分子模式(DAMP)结合后，caspase 介导的 GSDM 蛋白激活将会导致细胞凋亡[25]。同时，caspase 通过促进促炎细胞的生成，引发或延续炎症反应。在肿瘤生物学中，焦亡的双重效应影响着疾病的进展。一方面，焦亡通过诱导肿瘤细胞死亡和释放免疫刺激因子来抑制肿瘤生长，另一方面，持续的焦亡反应可能导致免疫抑制性微环境的形成，促进肿瘤进展。这种双重性使得癌细胞能够根据微环境条件动态调节焦亡通路，例如通过表观遗传机制下调 GSDM 家族基因表达以逃避死亡，或通过激活特定 caspase 以重塑肿瘤微环境。

目前的研究已明确焦亡存在多条调控通路，包括两类核心和若干补充机制。核心途径由 GSDMD 诱导，涉及炎症 caspase-1(经典途径)或 caspase-4/5(或小鼠 caspase-11)(非经典途径)。在补充机制中，讨论最为广泛的是 caspase-3 可通过切割 GSDME 触发焦亡[26]。也有相关研究涉及其他 GSDM 家族成员和 caspase 或颗粒酶的不同途径。在结构上，GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD 和 GSDME 均具有成孔活性的 N 端区域和发挥自抑制作用的 C 端区域两个关键功能域，二者通过柔性连接区相连[27]。在静息状态下，C 端结构域通过空间位阻效应抑制 N 端活性。然而，当 caspase 或颗粒酶在连接区进行特异性切割后，N 端结构域得以释放并转位至细胞膜系统，通过寡聚化形成跨膜孔道，最终导致炎症因子(如 IL-1 β 和 IL-18)释放和细胞渗透性溶解。

2.1. 经典的炎症小体通路

在经典炎症小体介导的焦亡通路中，模式识别受体(PRR)通过识别损伤相关分子模式(DAMP，如纤维蛋白原、热休克蛋白和 DNA)和/或病原体相关分子模式(PAMP，如鞭毛蛋白、聚糖和脂多糖)，触发胞质内炎症小体复合物的组装，该复合物由传感器蛋白、接头蛋白和效应半胱天冬酶共同组成[28]。虽然多种 PRR，(如 NOD 样受体(NLR)和 Toll 样受体(TLR))参与了这一过程，但仅有部分特定亚群可直接介导炎症小体组成并激活 caspase-1。具体来说，特定的 PRR 传感器主要包括 pyrin 结构域的 NLR 家族(NLRP1, NLRP3, NLRP4)以及 AIM2 和 Pyrin。他们识别到相应的危险信号(如 DAMP 或 PAMP)后发生构象变化，通过接头蛋白(ASC)募集 pro-caspase-1 并通过 ASC 的 CARD 结构域与 pro-caspase-1 的 CARD 结构域相互作用，形成多聚体复合物，进而通过自切割生成具有催化活性的 caspase-1。活化后的 caspase-1 具有双重功能，一方面，通过切割 GSDMD 释放其 N 端成孔结构域，另一方面，将 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 加工为成熟形式，通过 GSDMD-N 在细胞膜上形成的孔道释放到胞外，该过程伴随 K⁺外流、Na⁺/Ca²⁺内流等离子梯度改变，最终导致细胞渗透性溶解和焦亡的发生[29]。

2.2. 非经典炎症小体通路

非经典炎症小体通路与经典途径的关键区别在于其不依赖 caspase-1，而是由 caspase-4/5(人类)或 caspase-11(小鼠)直接介导。这些 caspase 的激活通过直接结合革兰氏阴性菌来源的 LPS 实现而不需要炎症小体传感器的参与。尽管 caspase 不能直接激活 IL-1 β 和 IL-18，但可通过 GSDMD 切割触发细胞焦亡，导致 K⁺外流，通过离子梯度变化进一步激活 NLRP3 炎症小体，并增强 caspase-1 的活性及其下游炎症反应[30]。此种级联反应机制协同了非经典途径和经典途径，共同调控炎症信号的放大。

2.3. 其他途径

除经典和非经典途径外，研究还揭示了多种替代性焦亡通路。在化疗或靶向癌症治疗等一些特定条件下，caspase-3 可通过切割 GSDME 将细胞死亡方式从凋亡转变为焦亡。caspase-3 不仅与细胞凋亡的执

行有关, 还可通过 GSDME 的裂解介导细胞焦亡, 从而导致 GSDME-N 端成孔结构域释放并在细胞膜上形成孔道, 引起膜通透性改变。相关研究表明, GSDM 蛋白的表达水平在调控细胞死亡方式中起着关键作用, 当其高表达时, caspase-3 激活后会迅速诱导焦亡, 但当其低表达时, 则主要引发凋亡[31], 这一现象揭示 GSDM 蛋白家族的表达水平可能是决定细胞焦亡或凋亡的关键分子开关, 但相关机制仍需进一步验证。目前, 部分研究还揭示了多种替代性焦亡途径, 包括 caspase-8 介导的 GSDMD 切割[32]、caspase-8 介导的 GSDME 切割[33]、颗粒酶 B (GzmB) 与 caspase-1 介导的 GSDMB 切割[34]或颗粒酶 A (GzmA) [35]与 caspase-8 介导的 GSDMC 切割以及缺氧激活的程序性死亡配体 1 (PD-L1) 和 pSTAT3 的转录上调和 GSDMA 孔的形成[36], 前述发现扩展了焦亡的调控网络, 揭示了其在免疫监视和肿瘤微环境中的复杂作用, 但具体分子机制仍有待深入研究。

3. 焦亡在黑色素瘤中的作用及机制

焦亡作为一种近年来被广泛研究的程序性细胞死亡形式, 在黑色素瘤的发生和发展中发挥着作用。有诸多研究发现, 焦亡相关的基因表达与黑色素瘤患者的预后相关。例如, Wu Z 等人从癌症基因组图谱 (TCGA) 下载了黑色素患者的基因谱和临床数据, 以识别与细胞焦亡和总生存期(OS)相关的差异表达基因。并使用 LASSO 分析构建预后基因特征, 然后应用免疫细胞浸润评分和 Kaplan-Meier、Cox 和通路富集分析来确定基因特征在黑色素中的作用。从基因表达综合(GEO)数据库中收集验证队列。结果发现与焦亡相关基因与患者生存相关, 并与肿瘤生长和转移相关。并且风险特征的基因集富集分析结果表明, 几种富集途径与癌症和免疫有关。另外, 免疫状态的风险特征与肿瘤干细胞、免疫微环境、免疫细胞浸润和免疫亚型显著相关。最后, 他们的研究还发现焦亡基因的表达与黑色素瘤患者的 OS 显著相关, 并且与癌细胞对几种抗肿瘤药物的敏感性有关[37]。上述发现说明了焦亡在黑色素瘤的发生及发展中发挥了作用, 可能是通过调节了肿瘤免疫微环境从而发挥作用的(这也和焦亡导致细胞膜破裂后释放细胞因子的机制相呼应)。另外, 一些抗肿瘤药物也可能通过促进肿瘤焦亡从而发挥抗肿瘤作用。与之类似, Zhou B 团队也通过对 RNA 测序数据的生物信息学分析检查了细胞焦亡与黑色素瘤预后之间的关系。结果发现, 焦亡是与黑色素瘤预后相关的保护因素。此外, 他们也分析了焦亡在肿瘤免疫微环境和药物反应中的潜在作用。但他们的结果相较于 Wu Z 团队, 进一步发现了多种免疫细胞(如 CD4⁺ T、CD8⁺ T、树突状细胞和 M1 巨噬细胞)的浸润增加可能与焦亡的发生有关。另外, 该研究还发现焦亡的发生与黑色素瘤对干扰素- α (IFN- α)、紫杉醇、顺铂和伊马替尼的治疗敏感性增强相关。为进一步验证这一现象, 研究者通过分析癌症药物敏感性基因组学数据库, 对 12 个焦亡相关基因与 135 种化疗药物的关联性进行了 Spearman 相关性分析。结果表明, 溶质载体家族 31 成员 2 (SLC31A2) 和胶原 4 型 $\alpha 5$ 链(COL4A5)在此过程中发挥关键作用[38]。与此同时, 另一研究发现 8 个与预后相关的焦亡相关 lncRNAs 可用于建立风险模型, 且低风险组黑色素瘤患者总生存率较高, 进一步证实了焦亡与黑色素瘤的关联[39]。在既往的研究中发现, 焦亡发挥对肿瘤的调控作用很可能是通过影响肿瘤免疫微环境从而实现的, 故也有研究探讨了焦亡相关 lncRNAs 指示肿瘤免疫微环境的作用。ZHONG J 等人构建了一个基于焦亡相关的 lncRNAs 模型, 结果发现该模型可有效预测黑色素瘤的预后。并且发现与高危组相比, 低风险组通常具有更高的抗肿瘤免疫水平。该特征与自噬/铁死亡相关基因和 PD1/PD-L1 基因的表达和肿瘤突变负荷相关, 表明了焦亡相关的 lncRNAs 可以指示肿瘤免疫微环境并且可以用于预测黑色素瘤的预后[40]。类似的研究还有很多, 大多都是得到同一个结论, 即: 焦亡相关的基因可以用于预测黑色素瘤的预后。这说明焦亡在黑色素瘤的进展中发挥了重要作用[41]-[50]。

另外, 也有诸多研究人员将目光放到了焦亡调控黑色素瘤发生发展的具体机制中。例如, Rosenbaum SR 等人的研究发现转录因子 SOX10 可以促进黑色素瘤细胞增殖和肿瘤形成。他们探讨了 SOX10 的作用

是否会与 T 细胞分泌的细胞因子 $\text{TNF}\alpha$ 和 $\text{IFN}\gamma$ 相关, 结果发现 SOX10 的遗传消融会使黑色素瘤细胞对 CD8^+ T 细胞介导的杀伤和 $\text{TNF}\alpha$ 或 $\text{IFN}\gamma$ 诱导的细胞死亡更敏感, 并且与 caspase 依赖性焦亡的特征有关。这说明, SOX10 是通过调控黑色素瘤焦亡从而发挥其抑癌作用的[51]。Zeng B 等人发现高度转移性黑色素瘤肿瘤细胞可以通过外泌体 miR-211-5p 将其转移能力转移到低转移性黑色素瘤肿瘤细胞。miR-211-5p 的致癌活性是由靶基因鸟嘌呤核苷酸结合蛋白亚基 α -15 (GNA15)通过外在修饰肿瘤微环境的免疫功能介导, 并且还能抑制细胞焦亡, 从而调控肿瘤的增殖。此外, 他们的研究表明 miR-211-5p 的外泌体分泌具有选择性, 受 miR-211-5p 和含有 26 (ZFYE26)的锌指 FYVE 型之间的转录反馈回路的调节。通过外泌体调控焦亡, 在高度转移性黑色素瘤细胞将其转移能力转移到低转移性黑色素瘤肿瘤细胞中发挥了重要作用[52]。值得注意的是, 焦亡在黑色素瘤中的作用具有双重性, 其具体效应与微环境密切相关。例如, BRAF 突变(常见于黑色素瘤)可能通过 MAPK/ERK 信号通路的持续激活, 抑制 GSDM 家族蛋白(如 GSDME)的转录或促进其降解, 从而帮助肿瘤细胞抵抗焦亡, 维持存活。而一旦焦亡被过度或不适当地诱导, 释放的大量炎症因子(如 IL-1 β 、IL-18 及 HMGB1)可能募集髓源性抑制细胞(MDSCs)或 M2 型巨噬细胞, 形成免疫抑制性微环境, 从而促进肿瘤生长、血管生成及远处转移。因此, 区分“免疫原性焦亡”(释放免疫刺激信号, 激活抗肿瘤免疫)与“促肿瘤炎症”(引发慢性炎症、免疫抑制和基质重塑)至关重要, 这解释了为什么并非所有焦亡都对黑色素瘤患者有益。

4. 靶向焦亡在黑色素瘤中的临床应用

虽然, 当前并无靶向焦亡的药物用于临床。但是, 在临床前研究中, 已有诸多实验表明, 某些靶向调亡的药物可以有效地抑制黑色素瘤的进展。例如, Wang S 等人将载有雷公藤甲素的纳米颗粒作用于黑色素瘤细胞, 结果发现纳米颗粒可以触发 Fenton 反应并导致活性氧(ROS)产生, 并且可以促进焦亡, 释放大量 DAMP, 刺激树突状细胞的抗原呈递和细胞毒性 T 淋巴细胞($\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ T 细胞)的增殖, 以抑制肿瘤增殖和肺转移[53]。Ren H 团队采用类似策略构建了纳米颗粒, 但其负载的是组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂联合谷氨酰胺代谢抑制剂。研究显示, 该纳米颗粒可诱导黑色素瘤细胞发生致命性活性氧(ROS)爆发, 进而触发细胞焦亡。当与程序性细胞死亡蛋白 1 单克隆抗体(α -PD-1)联合使用时, 可促进免疫细胞浸润, 提高抗肿瘤免疫力, 将“免疫感冒”肿瘤转化为“免疫热”肿瘤[54]。虽然他们的研究表明了构建的纳米颗粒可以诱导焦亡的发生, 但是, HDAC 抑制剂是如何调控焦亡的并未阐述。而且, 当前也并无研究表明组蛋白乙酰化修饰对黑色素瘤细胞的焦亡有何作用。因此, 还需要更多研究进行验证。同样, Zhang MJ 等人将 BRAF 和 COX2 抑制剂处理黑色素瘤细胞, 结果发现可以导致肿瘤细胞焦亡[55]。但 COX2 与 BRAF 是如何调控焦亡的, 既往并无研究进行证明。从机制上推测, BRAF 抑制剂可能通过阻断 MAPK 信号, 解除其对 GSDM 家族基因表达的抑制, 从而恢复焦亡敏感性; 而 COX2 抑制剂可能通过减少 PGE2 等炎症介质, 调节 caspase 活化或 GSDM 切割的微环境。也有研究发现 caspase-3 激活剂 Raptinal 在人和小鼠黑色素瘤细胞系模型中诱导细胞焦亡并延迟体内肿瘤生长。此外, Raptinal 刺激了对 BRAF 和 MEK 抑制剂治疗产生耐药性的黑色素瘤模型的细胞焦亡[56]。这说明靶向促进焦亡的发生不仅可以用于黑色素瘤的初次治疗, 也能对于已耐药的黑色素瘤细胞发挥抗肿瘤作用。

5. 结论与展望

焦亡作为一种重要的程序性细胞死亡形式, 近年来在癌症研究中的地位日益突出, 尤其在黑色素瘤的发生与发展过程中发挥了关键作用。研究表明, 焦亡可以预测黑色素瘤的预后, 调节黑色素瘤的进展。并且其调控机制可能通过影响肿瘤免疫微环境, 进一步促进或抑制肿瘤的进展。因此, 靶向焦亡的治疗策略有望成为黑色素瘤治疗的新手段。

目前, 虽然并无靶向焦亡的药物进入临床应用, 但诸多研究已证明通过诱导细胞焦亡可以有效抑制黑色素瘤的生长和转移。例如, 利用 caspase 激活剂可以触发焦亡并提升肿瘤的免疫反应, 成为抗肿瘤治疗的潜在策略。尽管这些研究结果具有重要意义, 但由于焦亡在黑色素瘤中的具体调控作用机制仍然不甚清楚, 需要进一步的探索和验证。

未来的研究应聚焦于以下几个方面: 首先, 深入探索焦亡在黑色素瘤中的分子机制, 尤其是焦亡如何通过调控免疫微环境影响肿瘤进展。必须客观认识到, 焦亡诱导的炎症微环境具有双重性: 适度的免疫原性焦亡可激活抗肿瘤免疫, 但持续或过度的炎症反应可能募集免疫抑制细胞、促进血管生成和基质重塑, 从而加速肿瘤进展和转移。因此, 区分并精确调控“有益”与“有害”的焦亡相关炎症是未来治疗策略的关键。其次, 进一步明确靶向焦亡的药物作用机制, 尤其是在肿瘤细胞的焦亡与其他细胞死亡方式(如凋亡)之间的平衡调节。尤其需要阐明为什么黑色素瘤细胞会对焦亡产生抵抗? 这可能涉及 GSDM 家族基因的表观遗传沉默、BRAF/MAPK 信号对 GSDM 表达的抑制、或细胞自噬/修复机制的上调。例如, BRAF V600E 突变可能通过激活 MEK/ERK 通路抑制 GSDME 转录, 从而降低焦亡敏感性; 而恢复 GSDME 表达或联合 MAPK 抑制剂可能重新敏化肿瘤细胞。与此同时, 研究应进一步验证现有靶向焦亡药物的安全性和疗效, 推动其临床应用, 为黑色素瘤患者提供新的治疗方案。

总之, 靶向焦亡的策略在黑色素瘤的治疗中展示出巨大潜力, 未来的研究将有助于优化现有治疗方法并为临床提供新的治疗思路。

参考文献

- [1] Long, G.V., Swetter, S.M., Menzies, A.M., Gershenwald, J.E. and Scolyer, R.A. (2023) Cutaneous Melanoma. *The Lancet*, **402**, 485-502. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00821-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00821-8)
- [2] Tímár, J. and Ladányi, A. (2022) Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5384. <https://doi.org/10.3390/ijms23105384>
- [3] Zhang, Y., Ostrowski, S.M. and Fisher, D.E. (2024) Nevi and Melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **38**, 939-952. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2024.05.005>
- [4] Sun, Y., Shen, Y., Liu, Q., Zhang, H., Jia, L., Chai, Y., et al. (2025) Global Trends in Melanoma Burden: A Comprehensive Analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990-2021. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **92**, 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.09.035>
- [5] Dzwierzynski, W.W. (2021) Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clinics in Plastic Surgery*, **48**, 543-550. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.05.001>
- [6] Randic, T., Kozar, I., Margue, C., Utikal, J. and Kreis, S. (2021) NRAS Mutant Melanoma: Towards Better Therapies. *Cancer Treatment Reviews*, **99**, Article 102238. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102238>
- [7] Sun, L. and Arbesman, J. (2021) Canonical Signaling Pathways in Melanoma. *Clinics in Plastic Surgery*, **48**, 551-560. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.05.002>
- [8] BoboS, M. (2021) Histopathologic Classification and Prognostic Factors of Melanoma: A 2021 Update. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, **156**, 300-321. <https://doi.org/10.23736/s2784-8671.21.06958-3>
- [9] Olla, D., Tufaro, A.P. and Neumeister, M.W. (2021) Extirpative Considerations of Melanoma of the Head and Neck. *Clinics in Plastic Surgery*, **48**, 659-668. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.06.003>
- [10] Kim, S.H. and Tsao, H. (2025) Acral Melanoma: A Review of Its Pathogenesis, Progression, and Management. *Biomolecules*, **15**, Article 120. <https://doi.org/10.3390/biom15010120>
- [11] Lowe, M.C. and Kudchadkar, R.R. (2020) Neoadjuvant Therapy for Melanoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **29**, 445-453. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.03.001>
- [12] Tuli, H.S., Sak, K., Iqbal, A., Choudhary, R., Adhikary, S., Kaur, G., et al. (2022) Recent Advances in Immunotherapy for the Treatment of Malignant Melanoma. *Current Pharmaceutical Design*, **28**, 2363-2374. <https://doi.org/10.2174/1381612828666220727124639>
- [13] Pastwińska, J., Karaś, K., Karwaciak, I. and Ratajowski, M. (2022) Targeting EGFR in Melanoma—The Sea of Possibilities to Overcome Drug Resistance. *Biochimica et Biophysica—Acta Reviews on Cancer*, **1877**, Article 188754.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188754>
- [14] Alicea, G.M. and Rebecca, V.W. (2020) Emerging Strategies to Treat Rare and Intractable Subtypes of Melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*, **34**, 44-58. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12880>
- [15] Iacono, D., Vitale, M.G., Basile, D., Pelizzari, G., Cinausero, M., Poletto, E., *et al.* (2021) Immunotherapy for Older Patients with Melanoma: From Darkness to Light? *Pigment Cell & Melanoma Research*, **34**, 550-563. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12917>
- [16] Coll, R.C., Schroder, K. and Pelegrín, P. (2022) NLRP3 and Pyroptosis Blockers for Treating Inflammatory Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, **43**, 653-668. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.04.003>
- [17] Kovacs, S.B. and Miao, E.A. (2017) Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. *Trends in Cell Biology*, **27**, 673-684. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.05.005>
- [18] Rao, Z., Zhu, Y., Yang, P., Chen, Z., Xia, Y., Qiao, C., *et al.* (2022) Pyroptosis in Inflammatory Diseases and Cancer. *Theranostics*, **12**, 4310-4329. <https://doi.org/10.7150/thno.71086>
- [19] Loveless, R., Bloomquist, R. and Teng, Y. (2021) Pyroptosis at the Forefront of Anticancer Immunity. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 264. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02065-8>
- [20] Du, T., Gao, J., Li, P., Wang, Y., Qi, Q., Liu, X., *et al.* (2021) Pyroptosis, Metabolism, and Tumor Immune Microenvironment. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e492. <https://doi.org/10.1002/ctm2.492>
- [21] Fang, Y., Tian, S., Pan, Y., Li, W., Wang, Q., Tang, Y., *et al.* (2020) Pyroptosis: A New Frontier in Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **121**, Article 109595. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109595>
- [22] Monack, D.M., Raupach, B., Hromockyj, A.E. and Falkow, S. (1996) Salmonella Typhimurium Invasion Induces Apoptosis in Infected Macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **93**, 9833-9838. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.18.9833>
- [23] Hilbi, H., Moss, J.E., Hersh, D., Chen, Y., Arondel, J., Banerjee, S., *et al.* (1998) Shigella-Induced Apoptosis Is Dependent on Caspase-1 Which Binds to IpaB. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 32895-32900. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.49.32895>
- [24] Fink, S.L. and Cookson, B.T. (2019) Pillars Article: Caspase-1-Dependent Pore Formation during Pyroptosis Leads to Osmotic Lysis of Infected Host Macrophages. *Cell Microbiol.* 2006. 8: 1812-1825. *The Journal of Immunology*, **202**, 1913-1926. <https://doi.org/10.1093/jimmunol/202.7.1913>
- [25] Wu, C., Lu, W., Zhang, Y., Zhang, G., Shi, X., Hisada, Y., *et al.* (2019) Inflammasome Activation Triggers Blood Clotting and Host Death through Pyroptosis. *Immunity*, **50**, 1401-1411.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.003>
- [26] Wang, Y., Gao, W., Shi, X., Ding, J., Liu, W., He, H., *et al.* (2017) Chemotherapy Drugs Induce Pyroptosis through Caspase-3 Cleavage of a Gasdermin. *Nature*, **547**, 99-103. <https://doi.org/10.1038/nature22393>
- [27] Kuang, S., Zheng, J., Yang, H., Li, S., Duan, S., Shen, Y., *et al.* (2017) Structure Insight of GSDMD Reveals the Basis of GSDMD Autoinhibition in Cell Pyroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, 10642-10647. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708194114>
- [28] Shi, J., Zhao, Y., Wang, Y., Gao, W., Ding, J., Li, P., *et al.* (2014) Inflammatory Caspases Are Innate Immune Receptors for Intracellular LPS. *Nature*, **514**, 187-192. <https://doi.org/10.1038/nature13683>
- [29] Wang, K., Sun, Q., Zhong, X., Zeng, M., Zeng, H., Shi, X., *et al.* (2020) Structural Mechanism for GSDMD Targeting by Autoprocessed Caspases in Pyroptosis. *Cell*, **180**, 941-955.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.002>
- [30] Sharma, A.K. and Ismail, N. (2023) Non-Canonical Inflammasome Pathway: The Role of Cell Death and Inflammation in Ehrlichiosis. *Cells*, **12**, Article 2597. <https://doi.org/10.3390/cells12222597>
- [31] Tsuchiya, K., Nakajima, S., Hosojima, S., Thi Nguyen, D., Hattori, T., Manh Le, T., *et al.* (2019) Caspase-1 Initiates Apoptosis in the Absence of Gasdermin D. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2091. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09753-2>
- [32] Demarco, B., Grayczyk, J.P., Bjanec, E., Le Roy, D., Tonnus, W., Assenmacher, C., *et al.* (2020) Caspase-8-Dependent Gasdermin D Cleavage Promotes Antimicrobial Defense but Confers Susceptibility to TNF-Induced Lethality. *Science Advances*, **6**, eabc3465. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc3465>
- [33] Aizawa, E., Karasawa, T., Watanabe, S., Komada, T., Kimura, H., Kamata, R., *et al.* (2020) GSDME-Dependent Incomplete Pyroptosis Permits Selective IL-1 α Release under Caspase-1 Inhibition. *iScience*, **23**, Article 101070. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101070>
- [34] Zhang, Z., Zhang, Y., Xia, S., Kong, Q., Li, S., Liu, X., *et al.* (2020) Gasdermin E Suppresses Tumour Growth by Activating Anti-Tumour Immunity. *Nature*, **579**, 415-420. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2071-9>
- [35] Zhou, Z., He, H., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Su, Y., *et al.* (2020) Granzyme a from Cytotoxic Lymphocytes Cleaves GSDMB to Trigger Pyroptosis in Target Cells. *Science*, **368**, eaaz7548. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7548>

- [36] Hou, J., Zhao, R., Xia, W., Chang, C., You, Y., Hsu, J., *et al.* (2020) PD-L1-Mediated Gasdermin C Expression Switches Apoptosis to Pyroptosis in Cancer Cells and Facilitates Tumour Necrosis. *Nature Cell Biology*, **22**, 1264-1275. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0575-z>
- [37] Wu, Z., Chen, L., Jin, C., Xu, J., Zhang, X. and Yao, Y. (2021) A Novel Pyroptosis-Associated Gene Signature for Immune Status and Prognosis of Cutaneous Melanoma. *PeerJ*, **9**, e12304. <https://doi.org/10.7717/peerj.12304>
- [38] Zhou, B., Sha, S., Tao, J., Li, J., Shen, C., Zhu, J., *et al.* (2022) The Expression Pattern of Pyroptosis-Related Genes Predicts the Prognosis and Drug Response of Melanoma. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 21566. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24879-y>
- [39] Deng, H., Chen, Y., An, R. and Wang, J. (2023) Pyroptosis-Related LncRNA Prognostic Signatures for Cutaneous Melanoma and Tumor Microenvironment Status. *Epigenomics*, **15**, 657-675. <https://doi.org/10.2217/epi-2023-0139>
- [40] Zhong, J., Wang, Z., Houssou Hounye, A., Liu, J., Zhang, J. and Qi, M. (2022) A Novel Pyroptosis-Related LncRNA Signature Predicts Prognosis and Indicates Tumor Immune Microenvironment in Skin Cutaneous Melanoma. *Life Sciences*, **307**, Article 120832. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120832>
- [41] Meng, J., Huang, X., Qiu, Y., Zheng, X., Huang, J., Wen, Z., *et al.* (2021) Pyroptosis-related Gene Mediated Modification Patterns and Immune Cell Infiltration Landscapes in Cutaneous Melanoma to Aid Immunotherapy. *Aging*, **13**, 24379-24401. <https://doi.org/10.18632/aging.203687>
- [42] Zhu, Y., Han, D., Duan, H., Rao, Q., Qian, Y., Chen, Q., *et al.* (2023) Identification of Pyroptosis-Relevant Signature in Tumor Immune Microenvironment and Prognosis in Skin Cutaneous Melanoma Using Network Analysis. *Stem Cells International*, **2023**, 1-39. <https://doi.org/10.1155/2023/3827999>
- [43] Zhang, F., Deng, Y., Wang, D. and Wang, S. (2022) Construction and Validation of a Pyroptosis-Related Gene Signature Associated with the Tumor Microenvironment in Uveal Melanoma. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 1640. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05599-9>
- [44] Ju, A., Tang, J., Chen, S., Fu, Y. and Luo, Y. (2021) Pyroptosis-Related Gene Signatures Can Robustly Diagnose Skin Cutaneous Melanoma and Predict the Prognosis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 709077. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.709077>
- [45] Li, A., Zhang, Y., Tong, W., Chen, J., Huang, S., Liu, J., *et al.* (2022) Identification of a Novel Pyroptosis-Related Gene Signature Indicative of Disease Prognosis and Treatment Response in Skin Cutaneous Melanoma. *International Journal of General Medicine*, **15**, 6145-6163. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s367693>
- [46] Lei, S. and Li, H. (2022) Two Pyroptosis-Related Subtypes with Distinct Immune Microenvironment Characteristics and a Novel Signature for Predicting Immunotherapy Response and Prognosis in Uveal Melanoma. *Current Eye Research*, **47**, 930-943. <https://doi.org/10.1080/02713683.2022.2048396>
- [47] Lou, X., Li, K., Qian, B., Li, Y., Zhang, D. and Cui, W. (2022) Pyroptosis Correlates with Tumor Immunity and Prognosis. *Communications Biology*, **5**, Article No. 917. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03806-x>
- [48] Cao, Y., Xie, J., Chen, L., Hu, Y., Zhai, L., Yuan, J., *et al.* (2021) Construction and Validation of a Novel Pyroptosis-Related Gene Signature to Predict the Prognosis of Uveal Melanoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 761350. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.761350>
- [49] Chen, Z., Zhang, R., Zhao, Z., Zhao, B., Zhang, F., Chen, G., *et al.* (2024) Multiple Cell-Death Patterns Predict the Prognosis and Drug Sensitivity of Melanoma Patients. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1295687. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1295687>
- [50] Xu, Y., Chen, Y., Niu, Z., Xing, J., Yang, Z., Yin, X., *et al.* (2022) A Novel Pyroptotic and Inflammatory Gene Signature Predicts the Prognosis of Cutaneous Melanoma and the Effect of Anticancer Therapies. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 841568. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.841568>
- [51] Rosenbaum, S.R., Caksa, S., Stefanski, C.D., Trachtenberg, I.V., Wilson, H.P., Wilski, N.A., *et al.* (2024) SOX10 Loss Sensitizes Melanoma Cells to Cytokine-Mediated Inflammatory Cell Death. *Molecular Cancer Research*, **22**, 209-220. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-23-0290>
- [52] Zeng, B., Chen, Y., Chen, H., Zhao, Q., Sun, Z., Liu, D., *et al.* (2023) Exosomal miR-211-5p Regulates Glucose Metabolism, Pyroptosis, and Immune Microenvironment of Melanoma through GNA15. *Pharmacological Research*, **188**, Article 106660. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106660>
- [53] Wang, S., Guo, Q., Xu, R., Lin, P., Deng, G. and Xia, X. (2023) Combination of Ferroptosis and Pyroptosis Dual Induction by Triptolide Nano-MOFs for Immunotherapy of Melanoma. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 383. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02146-0>
- [54] Ren, H., Wu, Z., Tan, J., Tao, H., Zou, W., Cao, Z., *et al.* (2024) Co-Delivery Nano System of MS-275 and V-9302 Induces Pyroptosis and Enhances Anti-Tumor Immunity against Uveal Melanoma. *Advanced Science*, **11**, Article 2404375. <https://doi.org/10.1002/advs.202404375>
- [55] Zhang, M.J., Liang, M.Y., Yang, S.C., Ma, X., Wan, S., Yang, Q., *et al.* (2023) Bioengineering of BRAF and COX2

Inhibitor Nanogels to Boost the Immunotherapy of Melanoma via Pyroptosis. *Chemical Communications*, **59**, 932-935.
<https://doi.org/10.1039/d2cc05498a>

- [56] Vernon, M., Wilski, N.A., Kotas, D., Cai, W., Pomante, D., Tiago, M., *et al.* (2022) Raptinal Induces Gasdermin E-Dependent Pyroptosis in Naïve and Therapy-Resistant Melanoma. *Molecular Cancer Research*, **20**, 1811-1821.
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-22-0040>