Rola czynników genetycznych w skórnej kancerogenezie

The role of genetic factors in skin cancerogenesis

Agnieszka Kalińska-Bienias[1], Sławomir Majewski[2]

[1]Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński
[2]Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Sławomir Majewski

Przegl Dermatol 2013, 100, 118–124

SŁOWA KLUCZOWE:
geny, kancerogeneza, rogowacenie słoneczne, rak kolczystokomórkowy.

KEY WORDS:
genes, cancerogenesis, actinic keratosis, squamous cell carcinoma.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
Agnieszka Kalińska-Bienias
Klinika Dermatologiczna
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Koszykowa 82 a
02-008 Warszawa
e-mail:
agnieszka.kalinska@interia.pl

STRESZCZENIE

Dotychczas najlepiej poznanym genem odgrywającym rolę w powstawaniu rogowacenia słonecznego i raków kolczystokomórkowych skóry jest *TP5*. W obrębie tego genu wykrywane są przede wszystkim mutacje typowe dla promieniowania słonecznego z wytworzeniem mostków pirymidynowych (C:T, CC:TT), co wskazuje na ogromną rolę promieniowania ultrafioletowego w skórnej kancerogenezie. Współczesne badania genetyczne dotyczą poszukiwania zarówno innych genów, jak i rodzajów występujących w ich obrębie zaburzeń genetycznych, które mogą również pełnić funkcję w powstawaniu obu tych schorzeń. W pracy omówiono doniesienia dotyczące genów *CDKN2A*, *CDKN2B*, *RAS*, *MYC*, *GST1*, *EGFR*, *PATCHED1*, *XPC*, *MC1R* oraz genów telomerazy.

ABSTRACT

So far, the best-known gene that plays the most important role in the development of actinic keratoses and squamous skin cancers is gene *TP5*. Within this gene typical for the effects of the action of UV radiation mutations with induction of cyclobutane pyrimidine dimers (C:T, CC:TT) are mainly detected. This demonstrates the importance of UV radiation in skin carcinogenesis. Currently genetic studies are focused on searching other genes and also disturbances within them which may play an important role in the development of both of these diseases. In the report the data on genes *CDKN2A*, *CDKN2B*, *RAS*, *MYC*, *GST1*, *EGFR*, *PATCHED1*, *XPC*, *MC1R* and telomerase are discussed.

WPROWADZENIE

Proces powstawania nowotworów jest rozumiany jako suma uszkodzeń genetycznych, które nie uległy naprawie. Prowadzą one do postępujących zaburzeń mechanizmów kontrolujących wzrost, różnicowanie i śmierć komórki. W procesie tym zaburzeniu ulega transkrypcja genów tkankowych, następuje aktywacja protoonkogenów i inaktywacja genów supresorowych. Zaburzeniom mogą ulegać również geny kontrolujące apoptozę oraz regulujące naprawę DNA. Kancerogeneza jest procesem, który przebiega wieloetapowo i składa się z trzech faz: inicjacji, promocji i progresji. Inicjacja polega na zapo-

czątkowaniu procesu nowotworowego – dochodzi do uszkodzeń DNA pod wpływem działania czynników mutagennych. Faza promocji polega na powstaniu komórek potomnych, tzw. atypowych, na skutek utrwalenia błędów w materiale genetycznym. W okresie progresji następuje niekontrolowany wzrost, naciekanie tkanek przez komórki nowotworowe oraz może dojść do tworzenia przerzutów. Zjawiska te powodują zaburzenia stabilności genomu. Wiadomo, że zdolność komórki do utrzymania stabilności genomowej poprzez różnego rodzaju mechanizmy naprawy jest czynnikiem zapobiegającym powstawaniu i rozwojowi nowotworu. Objawami niestabilności genetycznej są utrata heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity* – LOH) i niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability* – MSI). Utrata heterozygotyczności oznacza utratę jednego ze zdefiniowanych *locus* chromosomu, co prowadzi do hemizygotyczności. W komórkach pobranych z guzów nowotworowych obecna jest tylko jedna kopia danego *locus*, którego ewentualna mutacja mogłaby prowadzić do powstania zmienionego białka. Innym zaburzeniem na poziomie DNA jest MSI polegająca na zmianie długości alleli na skutek zwiększenia lub zmniejszenia liczby powtórzeń nukleotydowych.

W procesie powstawania nowotworów znaczenie mają również mutacje oraz polimorfizmy DNA (ang. *single nucleotide polymorphism* – SNP). Polimorfizmy genów mogą wpływać na indywidualną podatność na rozwój choroby nowotworowej. Kumulowanie się zmian o charakterze polimorfizmów może odgrywać rolę w kancerogenezie, co prowadzi stopniowo do utraty kontroli nad proliferacją, wzrostem i różnicowaniem się komórek.

W związku z zaburzeniami zachodzącymi w DNA nowotwory mogą być traktowane jako rodzaj chorób genetycznych, pomimo że zmiany dotyczące materiału genetycznego nie są dziedziczone, a dotyczą komórek somatycznych. Gdy zaburzenia genetyczne wystąpią w komórkach rozrodczych, wówczas są przekazywane następnym pokoleniom [1, 2].

Od wielu lat prowadzone są badania dotyczące kancerogenezy skórnej, których celem jest określenie zaburzeń genetycznych w rogowaceniu słonecznym (ang. *actinic keratosis* – AK) i w rakach kolczystokomórkowych skóry (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC). Rogowacenie słoneczne jest najczęstszym stanem przedrakowym skóry u osób rasy kaukaskiej, który może być punktem wyjścia do SCC, drugiego co do częstości występowania po raku podstawnokomórkowym nowotworu należącego do tzw. nieczerniakowych nowotworów skóry (ang. *non melanoma skin cancer* – NMSC) [3]. Powszechnie przyjmuje się, że AK należy do zmian przednowotworowych, chociaż niektórzy autorzy traktują AK już jako *carcinoma in situ*, a nawet wczesne stadium SCC [4, 5]. Wiadomo, że proces powstawania AK i w dalszym etapie jego przekształcenia do SCC stanowi kontinuum, które porównuje się z genitalnymi neoplazjami śródnabłonkowymi np. szyjki macicy (ang. *cervical intraepithetial neoplasia* – CIN) i używa się podobnego określenia, tj. neoplazja śródnaskórkowa keratynocytów (ang. *keratotic intraepidermal neoplasia* – KIN). Podkreśla to mechanizm stopniowego przejścia od nielicznych atypowych komórek do inwazyjnego raka. Również czynniki ryzyka dla obu tych schorzeń są podobne, co jest kolejnym dowodem na ich wspólne pochodzenie [6]. Wśród przyczyn wymienia się zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Niewątpliwie najważniejszym czynnikiem etiopatogenetycznym jest promieniowanie słoneczne [7]. Wiadomo, że odgrywa tu rolę głównie przewlekła, długotrwała ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe typu B o długości fali 280–320 nm. Do rozwoju obu tych schorzeń usposabiają również czynniki genetyczne związane z podatnością na działanie promieniowania słonecznego, takie jak fototyp skóry, rasa, kolor włosów, oczu. Typowy jest również związek z wiekiem, płcią (częstsze występowanie u mężczyzn) oraz miejscem zamieszkania, szerokością geograficzną czy wykonywanym zawodem. Wydaje się, że w powstawaniu zarówno AK, jak i SCC mogą odgrywać rolę wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus* – HPV), których DNA jest wykrywane w znacznym odsetku w obu tych schorzeniach [8, 9].

W dostępnym piśmiennictwie są doniesienia o wielu badaniach, w których analizowano podłoże genetyczne AK i SCC oraz wpływ wykrytych zaburzeń na progresję AK do SCC. Wskazują one na występowanie niestabilności genomowej zarówno w AK, jak i SCC. W obu tych schorzeniach zaburzenia dotyczyły wielu chromosomów, takich jak 3p, 9p, 9q, 13q, 17p, 17q [10, 11]. Wśród badanych chromosomów jest ramię długie chromosomu 17 (17p13.1), które zawiera *locus* genu *TP53*. W badaniach dotyczących skórnej kancerogenezy wykazano również, że w biopsjach pobranych z SCC znamiennie często występuje LOH i MSI na długim ramieniu chromosomu 9 w prążku 21. Rejon ten uznano za marker skórnej kancerogenezy [10]. Mortier i wsp. sugerują, że proces przekształcania AK do SCC może być także związany z utratą heterozygotyczności na chromosomie 9p21 [12]. W najnowszych badaniach przeprowadzonych przez grupę brazylijskich naukowców stwierdzono obecność MSI oraz LOH na chromosomie 6 i 9 w tkankach pobranych z AK i SCC. Analiza wykazała większą istotną statystycznie MSI na chromosomie 9 w SCC w porównaniu z AK, co może wskazywać na rolę tych zaburzeń w późniejszych etapach kancerogenezy [13]. Ponad-

to wykazano, że raki i stany przedrakowe skóry występują częściej u osób z zaburzeniami chromosomalnymi LOH w obrębie 17 qter [10, 14].

Od wielu lat prowadzone są badania dotyczące zaburzeń w obrębie różnych genów, które mogłyby odgrywać rolę w skórnej kancerogenezie. Analiza molekularna wykazała udział różnych genów, takich jak: *TP53*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *RAS*, *MYC*, *GST1*, *EGFR*, *PATCHED1*, *XPC*, *MC1R* i genów telomerazy [3].

ROLA GENU *TP53*

Dotychczas najwięcej opublikowanych prac oceniających zaburzenia genetyczne zachodzące w procesie kancerogenezy skórnej dotyczy genu *TP53*, który jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 17 w 132 prążku (17p132). Udowodniono, że w prawidłowych komórkach, w wyniku powstałych uszkodzeń w DNA, dochodzi do aktywacji tego genu supresorowego, a jego produkt, czyli białko p53, wykazuje dwojakie działanie. Po pierwsze, odpowiada za naprawę uszkodzonego DNA przez regulację cyklu komórkowego, a po drugie, jest zaangażowane w indukcję apoptozy uszkodzonych komórek. Pod wpływem działania promieniowania ultrafioletowego dochodzi do syntezy nieczynnego funkcjonalnie białka p53 o przedłużonym czasie półtrwania, które można wykryć w badaniu immunohistochemicznym. W wyniku utraty funkcji tego białka dochodzi do powielania DNA pomimo uszkodzeń, co powoduje kumulowanie się mutacji. Prowadzi to do powstawania klonów uszkodzonych, ,,atypowych" keratynocytów wskutek zahamowania apoptozy [15], które nadal się dzielą, kumulując w swoich liniach potomnych uszkodzenia DNA [16].

Wyniki przeprowadzonych badań genetycznych potwierdzają obecność mutacji w obrębie genu *TP53* w ponad 50% wycinków pobranych z AK [15, 17] oraz w 90% SCC [3]. Stwierdza się bardzo charakterystyczny rodzaj mutacji dotyczący uszkodzeń w obrębie zasad pirymidynowych polegający na tranzycji cytozyny (C) w tyminę (T) lub podwójnych zmian CC w TT [18] z wytworzeniem cyklobutylowych połączeń pomiędzy zasadami i pojawieniem się cyklobutylowych dimerów pirymidynowych (ang. *cyclobutane pyrimidine dimer* – CDP). Mutacje tego typu są bardzo charakterystyczne dla efektów działania promieniowania słonecznego, określa się je jako *fingerprints* [19].

Powszechnie sądzi się, że mutacje *TP53* odgrywają rolę we wczesnych etapach kancerogenezy skórnej. Stwierdzenie to poparto doświadczeniami na myszach poddanych przewlekłemu działaniu promieniowania słonecznego. Wykazano u nich obecność mutacji w genie *TP53* w skórze, zanim doszło do rozwoju guzów nowotworowych [20]. Również u ludzi stwierdzono mutacje genu *TP53* w biopsjach ze skóry pozornie zdrowej poddanej działaniu promieniowania słonecznego [21].

ROLA GENÓW *CDKN2A* I *CDKN2B*

Ostatnio wielu badaczy skupiło uwagę na innych genach supresorowych odgrywających rolę w kancerogenezie skórnej, tj. genie inhibitora cyklinozależnej kinazy 2A (ang. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* – *CDKN2A*) i genie inhibitora cyklinozależnej kinazy 2B (ang. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2B* – *CDKN2B*) [22]. Oba geny – *CDKN2A* i *CDKN2B* – zlokalizowane są na długim ramieniu chromosomu 9 w prążku 21 (9p21). Gen *CDKN2A* zawiera *loci* *INK4a* i *ARF*, które kodują dwa czynniki supresorowe: białko p16 i białko p14. Działanie obu białek polega na hamowaniu cyklu komórkowego poprzez wydłużenie fazy G1/S, co umożliwia naprawę wadliwego DNA [23]. Białko p16 jest inhibitorem cyklinozależnej kinazy 4 (CDK4) biorącej udział w fosforylacji białka pRb. W wyniku fosforylacji następuje odłączenie czynnika transkrypcyjnego E2F, który warunkuje ekspresję białek potrzebnych do kontynuowania cyklu komórkowego. Białko p14 odgrywa rolę w szlaku związanym zarówno z białkiem pRb, jak i p53 i współdziała z ligazą E3 ubikwityny (ang. *marine double minute 2* – MDM2). Gen *CDKN2B* koduje białko p15 będące inhibitorem cyklinozależnej kinazy 4 i 6 [24].

Prace wielu badaczy potwierdzają istnienie zaburzeń w obrębie genów *CDKN2A* i *CDKN2B* w SCC. Utrata funkcji tych genów następuje w różnych mechanizmach, takich jak mutacje, zmiany metylacji promotora czy MSI i LOH [25–27]. Saridaki i wsp. stwierdzili LOH na chromosomie 9p zawierającym *locus CDKN2A* w 52% biopsji z SCC [27]. Kubo i wsp. opisali obecność trzech różnych mutacji w obrębie *locus INK4a*, badając 22 tkanki SCC [26]. Ponadto wykazano występowanie mutacji typowych dla promieniowania słonecznego z wytworzeniem mostków pirymidynowych (C:T, CC:TT) w genie *CDKN2A*, co wskazuje na rolę promieniowania ultrafioletowego w procesie inaktywacji tego genu [28]. Częstość występowania tych mutacji jest różna. W badaniach przeprowadzonych przez Browna i wsp. oraz Soufira i wsp. wykazano, że częstość inaktywacji genu *CDKN2A* w SCC wynosi odpowiednio 47% i 24% [25, 29], natomiast częstość występowania mutacji genu *p16* w SCC wynosi między 9% a 28% [27, 29]. Pomimo cytowanych doniesień dotyczących SCC, danych dotyczących zaburzeń genów *p14*, *p15* i *p16*

w przypadku AK jest bardzo mało i są one rozbieżne. W 2007 roku Nindl i wsp., badając 75 tkanek AK, stwierdzili bardzo niski odsetek mutacji (1%) w obrębie genu *p16* (ekson 2) [30]. Występowanie znacznie większego odsetka mutacji w SCC tłumaczyli prawdopodobnie większym ich udziałem w późniejszych etapach kancerogenezy. W 2008 roku Kanellou i wsp. [24] dokonali analiz genetycznych genów *CDKN2A* i *CDKN2A*. Badania przeprowadzono na niewielkiej liczbie tkanek AK, SCC i skóry zdrowej. Określono MSI i LOH oraz obecność mutacji w genie *CDKN2A* (w eksonach 1α, 1β i 2) i *CDKN2B* (w eksonie 1). Wykazano, że MSI na długim ramieniu chromosomu 9 na prążku 21 (9p21) występowała z większą częstością w AK w porównaniu z biopsją pobraną ze skóry zdrowej. Ponadto stwierdzono obecność kilku mutacji i wariantów polimorficznych w genie *CDKN2A* oraz *CDKN2B*. Opisano m.in. obecność typowych mutacji dla promieniowania ultrafioletowego, polegających na tranzycji C na T. Autorzy na podstawie uzyskanych wyników podkreślają znaczenie nie tylko genu *CDKN2A*, lecz także *CDKN2B* w AK [24].

ROLA GENÓW *RAS* I *MYC*

W ciągu ostatnich dwóch dekad badania związane ze skórną kancerogenezą dotyczyły również próby odpowiedzi na pytanie, czy w procesie tym biorą udział znane onkogeny, takie jak *RAS* i *MYC*. Dostępne wyniki nielicznych badań dotyczące tych onkogenów, jednych z najważniejszych spośród dotychczas wykrytych, nie są jednoznaczne. Wiadomo, że do rodziny genów *RAS* należą geny *H(Harvey)-RAS*, *N(Neuroblastoma)-RAS* i *K(Kirsten)-RAS*, które kodują białka p21. Pomimo stwierdzenia dużej częstości występowania mutacji punktowych powodujących aktywację genów RAS w tkankach wielu nowotworów, w przypadku SCC odsetek stwierdzonych punktowych mutacji genów *H-RAS* i *K-RAS* był bardzo niski [31–33]. Tylko w jednym badaniu częstość występowania tych mutacji wynosiła ponad 40% [34]. Wiadomo, że do mutacji punktowych powodujących aktywację genu *H-RAS* należą mutacje zlokalizowane w kodonie 12 i 13 w eksonie 1 oraz w kodonie 61 w eksonie 2. W piśmiennictwie istnieje kilka doniesień dotyczących oceny zaburzeń w obrębie genu *H-RAS* w komórkach pobranych ze zmian AK. Badano mutacje punktowe w eksonie 1 i 12 genu *H-RAS*. W badaniach oceniających częstość tych mutacji nie stwierdzono istotnego odsetka ich występowania w AK w porównaniu z grupą kontrolną (częstość występowania mutacji dla eksonu 1 wynosiła odpowiednio 1% i 11%, dla eksonu 12 – 4%) [30, 35, 36].

Z piśmiennictwa wiadomo, że przeprowadzono jedynie pojedyncze badanie dotyczące zaburzeń genetycznych innego onkogenu, tj. *MYC*, w AK. W badaniu tym częstość występowania aberracji numerycznych wynosiła w AK 35%, a w SCC 63%. Analiza ta wykazała istotnie częstsze występowanie tych zaburzeń w SCC w porównaniu z AK, co mogłoby wskazywać na rolę tego onkogenu w późniejszych etapach kancerogenezy skórnej [37].

ROLA GENU *GST1*

Związek zaburzeń genetycznych z powstawaniem AK badano również wobec genów z układu cytochromu P450, do którego należy m.in. rodzina genów *GST* (geny S-transferazy glutationu) odpowiedzialnych za detoksykację różnych substancji w organizmie. Dotychczas polimorfizmy w obrębie jednego z tych genów, tj. w genie *GSTM1* (gen kodujący S-transferazę glutationu M1), w AK opisano w trzech badaniach i przedstawiono niejednoznaczne wyniki. W przeprowadzonych przez grupę tych samych badaczy dwóch analizach dotyczących polimorfizmu genu *GSTM1* (obecności genotypu *null* powodującego brak syntezy białka) w AK wnioski były rozbieżne. W pierwszym badaniu nie wykazano związku pomiędzy różnymi polimorfizmami genu *GSTM1* a AK, natomiast w drugim, przeprowadzonym w większej liczbie pacjentów, uzyskano istotną statystycznie zależność pomiędzy genotypem *null GSTM1* a AK [38, 39]. W trzecim najnowszym badaniu przeprowadzonym przez Guarneri i wsp. nie potwierdzono udziału polimorfizmu *GSTM1* (obecność genotypu *null*) w powstawaniu AK, wykazano natomiast rolę polimorfizmu innego genu z grupy *GST*, tj. genu *GSTT1* (gen kodujący S-transferazę glutationu T1) [40]. Powyższe wyniki mogą świadczyć o potencjalnym znaczeniu prawidłowo funkcjonującego układu enzymatycznego GST w zapobieganiu powstawania AK.

ROLA GENU *EGFR*

W procesie onkogenezy dochodzi do nadmiernej ekspresji czynnika wzrostu naskórka (ang. *epidermal growth factor* – EGF) oraz jego receptora (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR). W licznych badaniach stwierdzono, że receptor ten należy do rodziny receptorów ErbB i wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej. Gen *EGFR* jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 7 w prążku 12 (7p12.3-p12.1). Zwiększoną ekspresję tego receptora stwierdzono na powierzchni wielu nowotworów, korelowała ona również z większym zaawansowaniem i agresywnością procesu nowotworowego. W pojedynczych

badaniach dotyczących zaburzeń genetycznych w obrębie genu *EGFR* stwierdzono obecność aberracji liczbowych w 52% przypadków AK i w 77% SCC. W wyniku tych mutacji pojawiają się nieprawidłowe formy EGFR [41].

ROLA GENU *MC1R*

W badaniach nad podłożem genetycznym skórnej kancerogenezy przeprowadzono pojedyncze prace oceniające zaburzenia w obrębie genu receptora typu pierwszego dla melanokortyny (*MC1R*). Gen *MC1R* dla białka receptorowego jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 16 w prążku 24.3 (16q24.3). Białko kodowane przez ten gen, tj. receptor MC1R, wiąże hormon α-MSH (ang. *melanocyte stimulating hormone*), stymulując aktywność enzymu tyrozynazy, co prowadzi do pobudzenia melanogenezy. Wiadomo, że istnieje kilkadziesiąt różnych alleli genu *MC1R*. Wyniki badań dotyczących zmienności allelicznej tego genu wskazują, że pewne jego warianty nie tylko istotnie wpływają na fenotyp barwnikowy i predysponują do występowania rudych włosów i jasnych oczu, co warunkuje większe narażenie na działanie promieniowania ultrafioletowego, lecz także predysponują do zachorowania na czerniaka. Wyniki badań prowadzonych u pacjentów z SCC sugerują znaczenie wariantów Arg84Glu, His260Pro, Arg151Cys, Arg160Trp, Asp294His, Val60Leu, Val92Met, Arg142His w rozwoju tego raka [42–44]. W jedynym badaniu dotyczącym AK Box i wsp. stwierdzili istotną zależność pomiędzy wariantami Arg151Cys, Arg160Trp i Asp294His a obecnością tej choroby [43].

ROLA GENU *PATCHED1*

Mutacje genu supresorowego *PATCHED1* (ang. *human homologue of Drosophila patched gene 1*) są przyczyną jednego z zespołów nowotworów dziedzicznych, tzw. zespołu nabłoniaków znamionowych (zespół Gorlina-Goltza), w którym dochodzi do rozwoju licznych SCC. *Locus* dla genu *PATCHED1* znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 9 pomiędzy prążkiem 22 a 31 (9q22.3-q31). Gen *PATCHED1* koduje białko transmembranowe, tj. receptor Patched1, które w wyniku negatywnej regulacji szlaku sygnałowego *sonic hedgehog* (shh) hamuje cykl komórkowy i chroni przed rozwojem nowotworu. Receptor Patched1 łączy się z tzw. białkiem shh (ang. *sonic hedgehog*), będącym główną składową szlaku sygnału *sonic hedgehog*. Powoduje to uwolnienie tzw. białka Smo (ang. *smoothened*) i aktywację transkrypcji przez przejście czynnika transkrypcyjnego Gli z cytoplazmy do jądra komórkowego. Pobudzone białko Smo, w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego, sprzyja syntezie białka Ptch1, hamując w ten sposób proliferację komórki. W wyniku mutacji inaktywujących genu *PATCHED1* dochodzi do nieprawidłowej aktywacji białka Smo, co skutkuje pobudzeniem genów odpowiedzialnych za niekontrolowaną proliferację. Somatyczne mutacje w genie *PATCHED1* stwierdzono w blisko 70% przypadków sporadycznych SCC [45]. W badaniach przeprowadzonych przez różnych autorów obserwowano LOH regionu 9q22 genu *PATCHED1* od 0 do 70% keratynocytów SCC [46]. Obecnie nie ma prac badawczych, w których oceniano by zaburzenia genu *PATCHED1* w AK.

ROLA GENU *XPC*

Mutacje w obrębie grupy genów *XP* powodują rzadkie schorzenie dziedziczone w sposób autosomalny recesywny, tj. *xeroderma pigmentosum*, w którym dochodzi do rozwoju nowotworów złośliwych skóry w bardzo młodym wieku. Istotą tego schorzenia są mutacje grupy genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA (ang. *nucleotide excision repair* – NER) spowodowanych przez promieniowanie słoneczne. Dotychczas opublikowano pojedyncze badania dotyczące obecności zaburzeń genetycznych w genie *XPC* w SCC u pacjentów, którzy nie chorowali na *xeroderma pigmentosum*. W badaniach tych stwierdzono utratę *locus XPC 3p25* w około 60% biopsji pobranych z SCC, co wskazuje na zwiększone ryzyko ich powstawania [47]. Wyniki innego badania dotyczącego polimorfizmu Poly(AT) genu *XPC* są nieliczne i niejednoznaczne [48–50]. Nie ma dotąd badań poświęconych zaburzeniom w obrębie tych genów w AK.

ROLA GENÓW TELOMERAZY

Ciekawe wydają się doniesienia dotyczące genów kodujących telomerazę. Ludzka telomeraza jest unikatowym enzymem powodującym odbudowywanie telomerów traconych podczas podziałów komórkowych. W prawidłowych komórkach w wyniku podziałów następuje stopniowe skracanie się telomerów i w końcu zatrzymanie podziałów komórkowych. Uważa się, że jest to jedna z przyczyn starzenia się komórek i organizmu. W wielu komórkach nowotworowych wykazano znaczną aktywność telomeraz, w wyniku czego nie dochodzi do skracania telomerów, co powoduje immortalizację komórkową. Autorzy kilku badań donoszą o zwiększonej ekspresji telomerazy, zwłaszcza podjednostki hRT, tj. komponentu białkowego odwrotnej transkryptazy w SCC [51, 52]. W badaniach przeprowadzonych przez Liu i wsp.

oraz Nan i wsp. nie stwierdzono korelacji pomiędzy SCC a żadnym z 39 polimorfizmów genów związanych z telomerami [53, 54]. Dotychczas nie jest znana rola polimorfizmów genów telomerazy w AK, gdyż nie ma badań na ten temat.

PODSUMOWANIE

Wydaje się, że oprócz wielu ważnych czynników środowiskowych wpływających na wystąpienie AK i SCC, także czynniki genetyczne mogą być istotne w powstawaniu obu tych schorzeń. Uzyskane dotychczas wyniki wymagają potwierdzenia w toku dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. **Drewa G.:** Genetyka nowotworów. [w:] Genetyka medyczna. G. Drewa, T. Ferenc (red.). Elsevier Urban&Partner, Wrocław, 2011, 581-602.
2. **Węgleński P.:** Genetyka nowotworów. [w:] Genetyka medyczna. P. Węgleński (red.). PWN, Warszawa, 2007, 400-429.
3. **Madan V., Lear J.T., Szeimies R.M.:** Non-melanoma skin cancer. Lancet 2010, 375, 673-685.
4. **Evans C., Cockerell C.J.:** Actinic keratosis: time to call a spade a spade. South Med J 2000, 93, 734-736.
5. **Lober B.A., Lober C.W.:** Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. South Med J 2000, 93, 650-655.
6. **Salasche S.J.:** Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000, 42, 4-7.
7. **Kricker A., Armstrong B.K., English D.R., Heenan P.J.:** A dose-response curve for sun exposure and basal cell carcinoma. Int J Cancer 1995, 60, 482-488.
8. **de Villiers E.M.:** Human papillomavirus infections in skin cancers. Biomed Pharmacother 1998, 52, 26-33.
9. **Harwood C.A., Surentheran T., McGregor J.M., Spink P.J., Leigh I.M., Breuer J. i inni:** Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. J Med Virol 2000, 61, 289-297.
10. **Quinn A.G., Sikkink S., Rees J.L.:** Basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of human skin show distinct patterns of chromosome loss. Cancer Res 1994, 54, 4756-4759.
11. **Rehman I., Quinn A.G., Healy E., Rees J.L.:** High frequency of loss of heterozygosity in actinic keratoses, a usually benign disease. Lancet 1994, 344, 788-789.
12. **Mortier L., Marchetti P., Delaporte E., de Martin L.E., Thomas P., Piette F. i inni:** Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. Cancer Lett 2002, 176, 205-214.
13. **Cabral L.S., Festa N.C., Sanches J.A., Jr Ruiz I.R.:** Genomic instability in human actinic keratosis and squamous cell carcinoma. Clinics (Sao Paulo) 2011, 66, 523-528.
14. **Rehman I., Takata M., Wu Y.Y., Rees J.L.:** Genetic change in actinic keratoses. Oncogene 1996, 12, 2483-2490.
15. **Leffell D.J.:** The scientific basis of skin cancer. J Am Acad Dermatol 2000, 42, 18-22.
16. **Fu W., Cockerell C.J.:** The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. Arch Dermatol 2003, 139, 66-70.
17. **Nelson M.A., Einspahr J.G., Alberts D.S., Balfour C.A., Wymer J.A., Welch K.L. i inni:** Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. Cancer Lett 1994, 85, 23-29.
18. **Hutchinson F.:** Induction of tandem-base change mutations. Mutat Res 1994, 309, 11-15.
19. **Brash D.E.:** Role of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. Br J Dermatol 2006, 154, 8-10.
20. **Rebel H., Mosnier L.O., Berg R.J., de Westerman V.A., van Kranen H.J., de Gruijl F.R.:** Early p53-positive foci as indicators of tumor risk in ultraviolet-exposed hairless mice: kinetics of induction, effects of DNA repair deficiency, and p53 heterozygosity. Cancer Res 2001, 61, 977-983.
21. **Armstrong B.K., Kricker A.:** The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B 2001, 63, 8-18.
22. **Liggett W.H. Jr, Sidransky D.:** Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. J Clin Oncol 1998, 16, 1197-1206.
23. **Jiang P., Stone S., Wagner R., Wang S., Dayananth P., Kozak C.A. i inni:** Comparative analysis of Homo sapiens and Mus musculus cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor genes p16 (MTS1) and p15 (MTS2). J Mol Evol 1995, 41, 795-802.
24. **Kanellou P., Zaravinos A., Zioga M., Stratigos A., Baritaki S., Soufla G. i inni:** Genomic instability, mutations and expression analysis of the tumour suppressor genes p14(ARF), p15(INK4b), p16(INK4a) and p53 in actinic keratosis. Cancer Lett 2008, 264, 145-161.
25. **Brown V.L., Harwood C.A., Crook T., Cronin J.G., Kelsell D.P., Proby C.M.:** p16INK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinoma. J Invest Dermatol 2004, 122, 1284-1292.
26. **Kubo Y., Urano Y., Matsumoto K., Ahsan K., Arase S.:** Mutations of the INK4a locus in squamous cell carcinomas of human skin. Biochem Biophys Res Commun 1997, 232, 38-41.
27. **Saridaki Z., Liloglou T., Zafiropoulos A., Koumantaki E., Zoras O., Spandidos D.A.:** Mutational analysis of CDKN2A genes in patients with squamous cell carcinoma of the skin. Br J Dermatol 2003, 148, 638-648.
28. **Kreimer-Erlacher H., Seidl H., Back B., Cerroni L., Kerl H., Wolf P.:** High frequency of ultraviolet mutations at the INK4a-ARF locus in squamous cell carcinomas from psoralen-plus-ultraviolet-A-treated psoriasis patients. J Invest Dermatol 2003, 120, 676-682.
29. **Soufir N., Ya-Grosjean L., de La S.P., Moles J.P., Dubertret L., Sarasin A. i inni:** Association between INK4a-ARF and p53 mutations in skin carcinomas of xeroderma pigmentosum patients. J Natl Cancer Inst 2000, 92, 1841-1847.
30. **Nindl I., Gottschling M., Krawtchenko N., Lehmann M.D., Rowert-Huber J., Eberle J. i inni:** Low prevalence of p53, p16(INK4a) and Ha-ras tumour-specific mutations in low-graded actinic keratosis. Br J Dermatol 2007, 156, 34-39.
31. **Campbell C., Quinn A.G., Rees J.L.:** Codon 12 Harvey-ras mutations are rare events in non-melanoma human skin cancer. Br J Dermatol 1993, 128, 111-114.
32. **Lieu F.M., Yamanishi K., Konishi K., Kishimoto S., Yasuno H.:** Low incidence of Ha-ras oncogene mutations in human epidermal tumors. Cancer Lett 1991, 59, 231-235.
33. **van der Schroeff J.G., Evers L.M., Boot A.J., Bos J.L.:** Ras oncogene mutations in basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of human skin. J Invest Dermatol 1990, 94, 423-425.
34. **Pierceall W.E., Goldberg L.H., Tainsky M.A., Mukhopadhyay T., Ananthaswamy H.N.:** Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. Mol Carcinog 1991, 4, 196-202.
35. **Spencer J.M., Kahn S.M., Jiang W., DeLeo V.A., Weinstein I.B.:** Activated ras genes occur in human actinic keratoses, premalignant precursors to squamous cell carcinomas. Arch Dermatol 1995, 131, 796-800.

36. **Zaravinos A., Kanellou P., Spandidos D.A.:** Viral DNA detection and RAS mutations in actinic keratosis and non-melanoma skin cancers. Br J Dermatol 2010, 162, 325-331.
37. **Toll A., Salgado R., Yebenes M., Martin-Ezquerra G., Gilaberte M., Baro T. i inni:** MYC gene numerical aberrations in actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 2009, 161, 1112-1118.
38. **Carless M.A., Lea R.A., Curran J.E., Appleyard B., Gaffney P., Green A. i inni:** The GSTM1 null genotype confers an increased risk for solar keratosis development in an Australian Caucasian population. J Invest Dermatol 2002, 119, 1373-1378.
39. **Lea R.A., Selvey S., Ashton K.J., Curran J.E., Gaffney P.T., Green A. i inni:** The null allele of GSTM1 does not affect susceptibility to solar keratoses in the Australian white population. J Am Acad Dermatol 1998, 38, 631-633.
40. **Guarneri F., Asmundo A., Sapienza D., Gazzola A., Cannavo S.P.:** Polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1: susceptibility to solar keratoses in an Italian population. Clin Exp Dermatol 2010, 35, 771-775.
41. **Toll A., Salgado R., Yebenes M., Martin-Ezquerra G., Gilaberte M., Baro T. i inni:** Epidermal growth factor receptor gene numerical aberrations are frequent events in actinic keratoses and invasive cutaneous squamous cell carcinomas. Exp Dermatol 2010, 19, 151-153.
42. **Bastiaens M.T., ter Huurne J.A., Kielich C., Gruis N.A., Westendorp R.G., Vermeer B.J. i inni:** Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. Am J Hum Genet 2001, 68, 884-894.
43. **Box N.F., Duffy D.L., Irving R.E., Russell A., Chen W., Griffyths L.R. i inni:** Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. J Invest Dermatol 2001, 116, 224-229.
44. **Han J., Kraft P., Colditz G.A., Wong J., Hunter D.J.:** Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. Int J Cancer 2006, 119, 1976-1984.
45. **Reifenberger J., Wolter M., Knobbe C.B., Kohler B., Schonicke A., Schwarwachter C. i inni:** Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. Br J Dermatol 2005, 152, 43-51.
46. **Danaee H., Karagas M.R., Kelsey K.T., Perry A.E., Nelson H.H.:** Allelic loss at Drosophila patched gene is highly prevalent in basal and squamous cell carcinomas of the skin. J Invest Dermatol 2006, 126, 1152-1158.
47. **de Feraudy S., Ridd K., Richards L.M., Kwok P.Y., Revet I., Oh D. i inni:** The DNA damage-binding protein XPC is a frequent target for inactivation in squamous cell carcinomas. Am J Pathol 2010, 177, 555-562.
48. **Nelson H.H., Christensen B., Karagas MR.:** The XPC poly-AT polymorphism in non-melanoma skin cancer. Cancer Lett 2005, 222, 205-209.
49. **Shen H., Sturgis E.M., Khan S.G., Qiao Y., Shahlavi T., Eicher S.A. i inni:** An intronic poly (AT) polymorphism of the DNA repair gene XPC and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. Cancer Res 2001, 61, 3321-3325.
50. **Yang M., Kang M.J., Choi Y., Kim C.S., Lee S.M., Park C.W. i inni:** Associations between XPC expression, genotype, and the risk of head and neck cancer. Environ Mol Mutagen 2005, 45, 374-379.
51. **Boldrini L., Loggini B., Gisfredi S., Zucconi Y., Di Q.D., Biondi R. i inni:** Evaluation of telomerase in non-melanoma skin cancer. Int J Mol Med 2003, 11, 607-611.
52. **Shay J.W., Wright W.E.:** The reactivation of telomerase activity in cancer progression. Trends Genet 1996, 12, 129-131.
53. **Liu Z., Ma H., Wei S., Li G., Sturgis E.M., Wei Q.:** Telomere length and TERT functional polymorphisms are not associated with risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011, 20, 2642-2645.
54. **Nan H., Qureshi A.A., Prescott J., De V., Han J.:** Genetic variants in telomere-maintaining genes and skin cancer risk. Hum Genet 2011, 129, 247-253.

Otrzymano: 22 III 2013 r.
Zaakceptowano: 3 IV 2013 r.