

Charakterystyka kliniczna oraz molekularne podstawy nowotworów skóry

Clinical characteristics and molecular basis of skin tumors

LUCYNA KAPKA-SKRZYPCZAK^{1,2/}, MONIKA DUDRA-JASTRZĘBSKA^{3,4/}, MAGDALENA CZAJKA^{1/},
MAGDALENA RASZEWSKA-FAMIELEC^{4,5/}, SYLWIA POPEK^{1/}, KRZYSZTOF SAWICKI^{1/}, MARCIN KRUSZEWSKI^{1,6/}

^{1/} Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych, Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie

^{2/} Katedra Zdrowia Publicznego i Chorób Cywilizacyjnych, Wyższa Szkoły Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie

^{3/} Katedra i Zakład Patofizjologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

^{4/} NZOZ Med-Laser w Lublinie

^{5/} Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

^{6/} Centrum Radiobiologii i Dozymetrii Biologicznej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie

Nieczerniakowe nowotwory skóry należą do najczęściej występujących nowotworów złośliwych człowieka, stanowiąc niemal 1/3 wszystkich wykrywanych zmian nowotworowych. Są jednostkami chorobowymi o stale wzrastającym współczynniku zachorowalności, wynoszącym od 10 do 15% rocznie. Badania epidemiologiczne prowadzone we wszystkich krajach europejskich wskazują na stały wzrost zachorowań na raka płaskonabłonkowego (kolczystokomórkowego) oraz raka podstawonabłonkowego, które stanowią 95% wszystkich nowotworów złośliwych skóry. Niestety, w ciągu ostatnich trzech dekad zaobserwowano także podwojenie zachorowań na czerniaka skóry, najbardziej złośliwego ze znanych nowotworów. Ryzyko pojawienia się złośliwych zmian skóry rośnie u osób ulegających częściej ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Za jego szkodliwe właściwości odpowiedzialne jest promieniowanie ultrafioletowe. Istotną czynnikiem zwiększonego narażenia na rozwój złośliwych nowotworów skóry jest ponadto wykonywany zawód, tryb życia, wiek, ubiór oraz fototyp skóry.

Badania nad patogenezą, diagnostyką oraz leczeniem nowotworów złośliwych, stanowią duże wyzwanie dla współczesnej medycyny, pochłaniając każdego roku coraz większe środki finansowe. Pomimo tego nadal ok. 30% pacjentów zgłasza się do lekarza zbyt późno, aby możliwe było mało inwazyjne leczenie zmian. Istotnym jest zatem poszerzenie wiedzy w zakresie czynników inicjujących, podstaw molekularnych oraz profilaktyki zmian nowotworowych, które mogą mieć kluczowe znaczenie w zapobieganiu, a także prognozowaniu przebiegu choroby.

W artykule przedstawiono aktualne doniesienia na temat występowania wybranych nowotworów skóry, ich molekularnego podłoża, a także podstawowych zasad prewencji.

Słowa kluczowe: promieniowanie ultrafioletowe, promieniowanie słoneczne, czerniak, nieczerniakowe nowotwory skóry, nowotwory złośliwe skóry

Nonmelanoma skin cancers are the most common malignant neoplasms and constitute one third of all detected cancers. Every year, a 10-15% increase of the incidence of nonmelanoma skin cancers is constantly observed. Epidemiological studies performed in the European countries reported an increasing occurrence of squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma, accounting for 95% of all malignant skin lesions. Unfortunately, the incidence of melanoma, the most malignant skin neoplasm, was observed to double in the last three decades. The risk of developing skin cancers is significantly increased in individuals often exposed to ultraviolet light. Other significant factors are profession, life style, age, and skin phototype.

The research on pathogenesis, diagnostic procedures and treatment is a great challenge for contemporary medicine, absorbing major financial resources. Nevertheless, 30% of patients are still diagnosed too late to obtain less invasive treatment. Thus, further studies on risk factors, molecular characteristic and prophylaxis of the disease need to be performed.

In this paper we present actual data, molecular mechanism and prevention of selected skin cancers.

Key words: UV radiation, solar radiation, melanoma, nonmelanoma skin cancers, malignant skin neoplasms

Wstęp

Nieczerniakowe nowotwory (NNS) skóry są najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi człowieka, stanowiąc 30% wszystkich złośliwych nowotworów rasy białej [1, 2]. Raki podstawnokomórkowe (łac. *Carcinoma basocellulare*, ang. *Basal Cell Carcinoma* – BCC), wywodzące się z komórek warstwy podstawnej naskórka stanowią 80% wszystkich złośliwych zmian skóry [3]. Ostatnio postuluje się możliwość powstawania BCC także z komórek osłonki mieszków włosowych [4]. Drugim, pod względem częstości występowania, jest rak kolczystokomórkowy (łac. *Carcinoma spinocellulare*, ang. *Squamous Cell Carcinoma* – SCC), wywodzący się z wrzecionowatych komórek warstwy kolczystej. Proporcja występowania tych nowotworów w populacji wynosi 10:1 [2]. Raki podstawno- i kolczystokomórkowy stanowią 95% pierwotnych złośliwych zmian skóry, stanowiąc główny problem kliniczny [1]. Najgroźniejszym nowotworem skóry jest jednak czerniak złośliwy (łac. *Melanoma malignum*, ang. *Malignant melanoma* – MM) [1, 5], który stanowi około 1,5-2% nowotworowych zmian skórnych [1, 2]. Uważa się, że czerniaki wywodzą się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych [6].

Na rozwój nowotworów skóry mają wpływ zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Nowotworzeniu sprzyjają przede wszystkim I i II fototyp skóry (jasna karnacja, jasne włosy, tendencja do oparzeń słonecznych, piegi i liczne znamiona barwnikowe) [7]. Większość nowotworów złośliwych lokalizuje się na skórze odsłoniętych części ciała, najbardziej narażonych na działanie promieniowania słonecznego [2]. W licznych publikacjach podkreśla się szczególnie szkodliwy charakter krótkich okresów narażenia na intensywne promieniowanie ultrafioletowe osób nieprzyzwyczajonych do dużych dawek promieniowania słonecznego [5, 8-11]. Symptomatyczne wyniki badań wskazują, że istnieje korelacja między występowaniem czerniaka w wieku dorosłym a ekspozycją na wysokie dawki promieniowania nadfioletowego (UV) w dzieciństwie. U dzieci urodzonych w Wielkiej Brytanii, które wcześniej przeniosły się do Australii, występuje większe ryzyko czerniaka niż u osób, które wyemigrowały jako dorosłe. Podobnie u mieszkańców Izraela, większe ryzyko grozi dzieciom urodzonym w Izraelu niż imigrantom, którzy urodzeni jeszcze w Europie, Rosji czy Ameryce Północnej przybyli do Izraela, jako dorośli [12].

Dzięki ochronnej roli atmosfery ziemskiej do powierzchni Ziemi dociera głównie UVA (90-95%) i niewielka część UVB – o długości fali powyżej 300 nm [12]. Większa długość fal powoduje przenikanie do warstwy siateczkowej i brodawkowatej skóry właściwej ponad 50% UVA, podczas gdy promienie UVB są w 90% zatrzymywane przez warstwę rogową naskórka.

Obecnie sugeruje się, że wzrost liczby zachorowań na nowotwory skóry może być efektem zwiększonej emisji promieniowania ultrafioletowego, co wiąże się z zmianami zachodzącymi w warstwie ozonowej [13]. Promieniowanie UVB o długości fali 290-320 nm przenika do naskórka, wzmacnia syntezę witaminy D oraz melaniny. Z drugiej strony wywołuje niekorzystne reakcje w postaci rumienia i oparzenia słonecznego oraz zaburza działanie komórek Langerhansa, będących częścią układu immunologicznego skóry, prowadzą przy tym do reakcji fotoalergicznnych. Fotoalergia pojawia się, jako skutek określonych reakcji immunologicznych za sprawą antygenowo swoistych, uczulonych limfocytów T [14,15]. Ultrafiolet A (UVA) w zakresie 320-400 nm wnika głębiej, do poziomu skóry właściwej, poprzez tworzenie wolnych rodników działa fototoksycznie [15]. Promieniowanie UVA wzmacnia działanie promieni UVB w obrębie naskórka. Ponadto UVA odpowiada za niszczenie białek strukturalnych skóry, głównie jednak powoduje uszkodzenie tkanki łącznej, co skutkuje fotostarzeniem skóry [16]. Na poziomie molekularnym absorpcja promieniowania UV przez cząsteczki DNA prowadzi do ich uszkodzenia, które przy braku wydolnych systemów naprawczych może spowodować powstawanie mutacji, a w konsekwencji zapoczątkowania procesu nowotworzenia.

Dodatkowo udowodniony został związek między częstością występowania raka skóry a immunosupresją. Szczególnie narażeni są pacjenci po przeszczepach narządów oraz pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL), w tym również przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL). Pacjenci z NHL/CLL są szczególnie narażeni na rozwój nowotworu wtórnego, którym najczęściej jest rak skóry (czerniak, rak płaskonabłonkowy, rak podstawnokomórkowy oraz rak z komórek Merkla) [17].

Nowotwory skóry

Rak podstawnokomórkowy (BCC)

Częstość występowania BCC związana jest ze stopniem pigmentacji skóry. Nowotwór częściej obserwowany jest u rasy kaukaskiej, rzadziej u ludzi o ciemniejszym zabarwieniu skóry [18]. BCC najczęściej pojawia się u pacjentów powyżej 65 roku życia (ponad 95% przypadków) i lokalizuje się głównie na skórze twarzy: w obrębie nosa (30%), wokół oczodołu (7%), najczęściej w kącie przyśrodkowym oka [1]. Około 6% zmian dotyczy ucha i związana jest z najwyższym w grupie wskaźnikiem nawrotów. Należy zwrócić uwagę na fakt coraz wcześniejszego pojawiania się tego nowotworu, nawet u 30-letnich pacjentów. BCC rozwija się na podłożu stanów przedrakowych (takich jak: rogowacenie starcze, róg skórny, skóra pergami-

nowata i barwnikowa, parentgenowskie uszkodzenie skóry, na podłożu rogowacenia chemicznego: arsenowego, dziegciowego) bądź w skórze uprzednio niezmienionej. Potencjalnymi czynnikami promującymi rozwój BCC są: promieniowanie słoneczne [1, 18] długotrwale oddziałujące na odsłonięte części ciała, substancje chemiczne, np. sadza, i ludzki wirus brodawczaka HPV (*human papilloma virus*) [1]. BCC cechuje miejscowa złośliwość, związana z brakiem (lub rzadką skłonnością) do tworzenia przerzutów oraz powolny wzrost [1, 7].

Ze względu na cechy morfologiczne guza, klinicznie rozróżnia się kilka odmian BCC. Najczęstsza postać, guzkowa (60%), charakteryzuje się występowaniem małych, połyskliwych, twardych guzków, z często obecnym centralnym, niewielkim długo niegojącym się owrzodzeniem, które łatwo ulega uszkodzeniom mechanicznym. Rzadziej, bo w 10-15% przypadków, spotkać można postać barwnikową – w postaci zaczerwienionej plamy z ogniskami silniejszej pigmentacji i skupiskami barwnika [1] określaną, jako przebarwiona odmiana postaci guzkowej [18]. Ponadto obserwuje się postać wrzodziejącą (*ulcus rodens*), bardzo oporną na terapię, postać twardzinopodobną (porcelanowa nieulegająca rozpadowi zmiana) [1] oraz postać torbielowatą i powierzchowną (lokalizującą się głównie na tułowiu) [1].

Rak kolczystokomórkowy (SCC)

SCC wywodzi się z komórek keratynizujących naskórka. Charakteryzuje się niskim stopniem różnicowania histologicznego, gwałtownym wzrostem, rozległym naciekaniem miejscowym oraz skłonnością do tworzenia przerzutów [1], zwłaszcza do węzłów chłonnych. Decyduje to o znacznie wyższej złośliwości SCC w porównaniu z BCC [7]. SCC najczęściej rozwija się u chorych o jasnym fototypie, zazwyczaj powyżej 50. roku życia, w skórze uszkodzonej [1] dawką kumulacyjną [9] promieniowania słonecznego. SCC może rozwijać się także w skórze uprzednio niezmienionej lub w obrębie ognisk rogowacenia starczego, rogowacenia białego (leukoplakia), w bliznach pooparzeniowych, a także w obrębie przewlekłych owrzodzeń. Główną lokalizacją zmian nowotworowych jest skóra twarzy, zwłaszcza nosa, małżowiny usznej i wargi dolnej. W początkowym stadium nowotwór może występować w postaci czerwonej grudki o powierzchni złuszczonej lub pokrytej niewielkimi strupami. Następnie może przyjąć formę guzka, czasem o brodawkującej powierzchni. W zaawansowanych zmianach obserwuje się owrzodzenie i naciekanie głębiej położonych tkanek [1].

Oprócz wymienionych rodzajów niemelanocytowych nowotworów skóry od niedawna wyróżnia się także trzecią postać – raka podstawnokolczysto-

komórkowego (rak metatypowy). Objawy kliniczne sugerują raka podstawnokolczystego, natomiast histologicznie obserwuje się cechy zarówno BCC jak i SCC [7, 9].

Czerniak złośliwy (MM)

Czerniak złośliwy należy do najbardziej złośliwych nowotworów człowieka. Mimo, że współczynnik zachorowalności wynosi średnio 4-12 na 100 tys. mieszkańców, to u 80% pacjentów choroba kończy się zgonem [12]. Zachorowalność wzrasta z wiekiem, osiągając szczyt w wieku 40-60 lat. Kobiety poniżej 35 roku życia częściej zapadają na czerniaka złośliwego w stosunku do mężczyzn w tym wieku [19]. Najwięcej przypadków czerniaka złośliwego odnotowuje się w Queensland, w Australii (około 40-60 zachorowań na 100 tys. mieszkańców rocznie), wśród ludności o fototypie 1 i 2 (o bardzo jasnej karnacji) pochodzącej z Europy. W USA współczynnik zachorowań wynosi 10-20 przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie. Prawdopodobnie jest to związane z nasiloną migracją ludności oraz z popularnością wypoczynku w krajach o większej ekspozycji na promieniowanie słoneczne [12, 20], a także z używaniem kosmetyków zawierających filtry UV, co stwarza złudne poczucie bezpieczeństwa w czasie przedłużonej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe [12]. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 4/100000, co odpowiada około 2200 zachorowaniom rocznie (około 1000 u mężczyzn i około 1200 u kobiet) [10]. Różnice dotyczące częstości występowania postaci skórnej czerniaka złośliwego w różnych rejonach świata wydają się być związane z kulturą danego kraju, np. z partiami ciała eksponowanymi na działanie promieni słonecznych [21]. Ryzyko wystąpienia czerniaka skóry jest prawdopodobnie związane z okresowym narażeniem na wysokie dawki promieniowania słonecznego, podczas opalania czy uprawiania sportów na wolnym powietrzu. Istotnym czynnikiem, opisywanym wielokrotnie w piśmiennictwie, są przebyte w dzieciństwie oparzenia słoneczne, które można uznać za ekspozycję okresową [8].

Najczęstszą lokalizacją MM jest skóra (90%), ale może on także powstawać w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego, w gałce ocznej, a nawet w mózgu. Czerniak wywodzi się ze stransformowanych nowotworowo melanocytów. Może rozwijać się ze znamion barwnikowych lub powstać *de novo* w prawidłowej, niezmienionej skórze. Znamiona barwnikowe ujawniają się w różnym okresie życia, powstając na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry. Wspólną cechą znamienia i czerniaka oprócz pochodzenia histologicznego jest to, że powstają najczęściej w naskórku i mają tendencję do naciekania w głąb skóry. Najważniejszą cechą odróżniającą mela-

nocyty od innych komórek pochodzących z grzebienia nerwowego jest zdolność do syntezy melaniny. Cechę tę dojrzałe melanocyty dzielą z komórkami czerniaka, z wyjątkiem czerniaków amelanotycznych (wtórnie utraciły zdolność do syntezy melaniny) [12]. Melanina to związek absorbujący promieniowanie w zakresie UVA, UVB oraz w paśmie światła widzialnego. Pod względem chemicznym jest mieszaniną dwóch polimerów: brązowo-czarnej eumelaniny i żółto-czerwono-brunatnej feomelaniny. Eumelaninowe typy skóry (osoby o ciemnej karnacji) charakteryzuje mniejsza wrażliwość na światło słoneczne i mniejsze ryzyko uszkodzeń skóry pod wpływem oddziaływania promieniowania ultrafioletowego. U osób o jasnej karnacji ryzyko uszkodzeń skóry przez ultrafiolet jest większe, w związku z towarzyszącym ekspozycji na promieniowanie UV przemianom cząsteczki feomelaniny oraz uwalnianiem reaktywnych form tlenu [22]. Najsilniejszym fenotypowym czynnikiem ryzyka zachorowania na czerniaka wydają się być liczne znamiona barwnikowe występujące na skórze [8]. Zmiany odziedziczone odgrywają decydującą rolę w rozwoju około 10% (5-12%) przypadków czerniaka skóry [20, 23, 24]. Najbardziej znamionym przykładem znaczenia tych czynników jest rozwój czerniaka w tym samym wieku i w tej samej lokalizacji u bliźniąt monozygotycznych. Jeżeli choroba wystąpiła u krewnego lub krewnych I stopnia względne ryzyko wystąpienia nowotworu wynosi od 2 do 3. W przypadku, gdy czerniak wystąpił u co najmniej trzech członków rodziny należących do dwóch lub więcej pokoleń, to ryzyko względne wynosi od 35 do 70 [23]. Czerniak to nowotwór o względnie dobrym rokowaniu, pod warunkiem, że jest wykryty wcześniej. Ważnym wskaźnikiem prognostycznym w powiązaniu z innymi dodatkowymi informacjami, jest grubość nowotworu w mm (skala Breslowa) oraz głębokości naciekania poszczególnych warstw skóry (skala Clarka). W przypadku, kiedy grubość nowotworu zawiera się w granicach od 1 do 4 mm, niemożliwe jest dokładne stwierdzenie, jaki będzie przebieg kliniczny, choć w 63-89% nowotwór ten daje choremu szansę 5-letniego przeżycia. Jednak kiedy grubość nowotworu przekracza 4 mm, wskaźnik 5-letniego przeżycia jest niższy, zawarty w granicach od 33 do 55% (Anger i wsp., 2010).

Etapami rozwoju prowadzącymi od zmiany łagodnej do uogólnionego MM odpowiednio są: znamię nabyte zwykłe lub znamię wrodzone, czerniak pierwotny – faza wzrostu powierzchniowego (radialnego), czerniak pierwotny – faza wzrostu głębokiego (wertykalnego), czerniak przerzutowy. Trzeba podkreślić, że jest to ogólny schemat sprawdzający się w przypadkach typowych. W przebiegu klinicznym choroby mogą być widoczne tylko końcowe etapy opisanego procesu, a skrajnym przypadkiem jest rozpoznanie przerzutów

odległych czerniaka bez znanego punktu wyjścia [21]. W ostatnich latach spekuluje się na temat współistnienia czerniaka z innymi nowotworami, najczęściej z gruczolakorakiem trzustki. U dwóch rodzin (włoskiej oraz szwedzkiej) wykazano współistnienie czerniaka z rakiem piersi. Doniesienia te jednak wymagają dalszych, szczegółowych badań [24].

Rak z komórek Merkla (MCC)

Rak z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC) jest to rzadki, neuroendokrynnny nowotwór skóry o bardzo złośliwym przebiegu. Występuje najczęściej w regionach skóry narażonych na promienie słoneczne: 50% przypadków to obszar głowy i szyi, 40% przypadków dotyczy powierzchni kończyn. Istnieje teoria, że MCC wywodzi się z pierwotnych komórek pnia mogących różnicować się do keranocytów lub receptorów z funkcją neuroendokrynną [25].

Molekularne aspekty nowotworów skóry

W przypadku wszystkich nowotworów w trakcie onkogenezy (wielostopniowego i wieloczynnikowego procesu patologicznego, efektem którego jest powstanie nowotworu) można wyodrębnić sekwencje następujących po sobie zdarzeń: fazę inicjacji, promocji i progresji [9, 24]. W trakcie inicjacji (zapoczątkowanie procesu nowotworowego) dochodzi do zadziałania czynników mutagennych powodujących uszkodzenie materiału genetycznego komórki. W okresie promocji pojawiają się komórki potomne, zmienione wskutek błędnie odczytanej informacji w DNA macierzystym. Jest to jeszcze odwracalny etap, podczas którego obserwuje się klinicznie zmiany (guzki rozrostowe, brodawczaki, polipy). Jeżeli na tym etapie zadziałają dodatkowe czynniki promocyjne to jedna z takich zmian może stać się prekursorem progresji [9]. Progresja charakteryzuje się stopniowym pojawianiem się w komórce coraz większej liczby zmutowanych genów, aż do momentu takiej akumulacji mutacji w komórce, która prowadzi do wyczerpania przez nią mechanizmów kontrolujących i prowadzi do rozpoczęcia procesu nowotworowego. Nowotwory złośliwe można więc zaliczyć do swoistego rodzaju chorób genetycznych, w których istotną rolę w osobniczej wrażliwości na proces nowotworowy odgrywa podłoże genetyczne [24].

Mutacje odpowiadające za zmianę funkcji genów biorących udział w onkogenezie zwykle kumulują się w materiale genetycznym przez dziesięciolecia. Z przeprowadzonych obserwacji wynika, że jeżeli pewne mutacje zostaną odziedziczone, to czas potrzebny do rozwoju nowotworu może być wielokrotnie krótszy. Ilość mutacji gromadzonych w materiale genetycznym komórki jest wypadkową siły działania egzogennych czynników mutagennych, aktywności

układów detoksykacyjnych organizmu oraz sprawności mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA [23]. Na poziomie komórki u podstaw genetycznych transformacji nowotworowej leżą zaburzenia funkcjonowania szeroko rozumianych klas genów: supresorowych – hamujących podziały komórkowe, protoonkogenów – aktywujących namnażanie komórek, MHC – kontroli immunologicznej, genów nadzorujących naprawę mutacji w ludzkim genomie oraz genów związanych z procesami angiogenezy, adhezji komórek, komunikacji międzykomórkowej [24]. Jak pokazują badania prowadzone nad genetycznymi podstawami rozwoju nowotworów, włączając w to raki skóry, onkogeny i geny supresorowe odgrywają dużą rolę w rozwoju i progresji guzów [26], a brak równowagi między działaniem protoonkogenów i genów supresorowych prowadzi do nabywania przez komórkę fenotypu złośliwego [23].

W oparciu o koncepcję Berta Vogelsteina geny supresorowe można podzielić na 2 klasy. Pierwszą z nich są geny zwane portierami (*gatekeepers*), drugą – geny zwane dozorcami (*caretakers*). „Portierzy” pełnią ściśle określone funkcje na przebiegu wewnątrzkomórkowych szlaków molekularnych (hamują wzrost komórek lub promują ich apoptozę). Należą do tej grupy następujące geny: *RB1*, *TP53*, *WT1*, *NF1*, *NF2*, *VHL*, *MEN1*, *MEN2*, *CDKN2A*, *CDK4*, *PTEN*, *APC*, *BRCA1*, *BRCA2*, *SDHD* oraz *CYLD*. Geny zwane dozorcami czuwają nad utrzymaniem pewnego porządku w genomie. Do tej grupy należą więc geny, których produkty białkowe są zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA oraz ochronę genomu przed szkodliwym wpływem ksenobiotyków i metabolitów wewnątrzkomórkowych, są to m.in.: *XP*, *CS*, *ERCC1*, *TFIIF*, *ATM*, *ATR*, *BLM*, *FANCA*, *MSH*, *MLH1*, *PMS*, *WRN*, *LKB1* oraz *SMAD4*. Przeciwnie do genów portierów mutacje inaktywujące tę grupę genów, prowadzą *per se* do rozwoju nowotworów. Natomiast wypadnięcie czynności jednego z genów należących do grupy dozorców znacząco zwiększa niestabilność genomu [23].

Najczęściej badanym i najlepiej poznanym przedstawicielem genów supresorowych z grupy „portierów” jest gen *TP53*. Gen ten znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 17 w pozycji 13.1 oraz składa się z 12 egzonów (sekwencji kodujących białka), przedzielonych intronami (sekwencjami niekodującymi) i koduje białko zbudowane z 393 aminokwasów. Prawidłowe białko zaangażowane jest w mechanizmy kontrolne proliferacji komórkowej oraz nadzór nad naprawą uszkodzeń DNA (odgrywa rolę w procesie transkrypcji, regulacji cyklu komórkowego oraz w apoptozie [27]). Mutacje genu *TP53* mogą powodować utratę aktywności kodowanego białka, utratę zdolności wiązania się z DNA, przez co nie może pełnić funkcji regulatora transkrypcji.

Nieaktywne produkty białkowe genu *TP53* mają przedłużony czas półtrwania (do 12 godzin), co powoduje ich nagromadzenie w jądrze komórkowym i stwarza możliwość wykrycia w badaniach immunohistochemicznych. Wynikiem mutacji genu *TP53* jest także zanik zdolności komórek do apoptozy, w rezultacie czego komórki stają się „nieśmiertelne” [26]. Komórki o fenotypie złośliwym uniezależniają się od egzogennych czynników wzrostu, stają się niewrażliwe na działanie czynników hamujących, mają zdolność do nieograniczonego namnażania się, tracą (w różnym stopniu) zdolność do różnicowania się i dojrzewania, charakteryzują się zdolnością do indukcji angiogenezy, inwazji tkanek sąsiednich, zasiedlania środowiska ekotopowego – tworzenia przerzutów [23].

Udział genu *TP53* w skórnej kancerogenezie jest niezaprzeczalny. Mutacje genu supresorowego *TP53* są obecne także w zmianach przednowotworowych, np. w rogowaceniu słonecznym (*keratosis actinica* KA w 60% przypadków) bądź w chorobie Bowena [27]. Mutacje genu *TP53* powstają także w skórze niezmienionej, ale nieustannie poddanej działaniu UV [26]. Obserwacje sugerują, że mutacja ta odgrywa zasadniczą rolę w kolejnych fazach kancerogenezy i stwierdza się ją w około 50% wszystkich nowotworów ludzkich. Mutacje genu *TP53* pojawiają się w ponad połowie przypadków NNS, 90% przypadków SCC oraz w 50% BCC [27]. Jednak poszczególne nowotwory różnią się co do spektrum mutacyjnego *TP53*, co może być spowodowane ekspozycją na różne kancerogeny [26, 27]. Mutacje związane z promieniowaniem UV w BCC i SCC dotyczą sekwencji pirymidyna-pirymidyna, w 68% jest to tranzycja cytozyna-tymina (C-T), a w 20% występują zmiany podwójne CC-TT. Ten typ mutacji jest charakterystyczny dla działania promieniowania UV i określany jest jako „odcisk palców sprawcy”, ponieważ rzadko występuje w innych typach uszkodzeń DNA [26]. Co więcej, w badaniach nad efektami mutagennymi promieniowania ultrafioletowego typu A i B na poziomie nici DNA stwierdzono, że zakresy fal UVA i UVB wywołują odmienne typy mutacji. Mutacje wywołane przez UVB polegają na tranzycji tyminy w miejsce cytozyny (C-T lub CC-TT), natomiast UVA wywołuje najczęściej tranzycje guaniny w miejsce tyminy (T-G), lub tzw. tranzycje tandemowe (TT-GG) [22].

U pacjentów chorych na czerniaka potwierdzono także zmianę ekspresji genów związanych z przekazywaniem sygnałów (szlak kinaz MAPK/ERK), apoptozą, w genach: *NRAS*, *BRAF*, *RHOC*, *KIT*, *APAF1*, *CCND1*, *CDKN1A*, *CDKN2A*, *BCL6* oraz w genach kodujących czynniki transkrypcyjne, np. AP1. Jednakże podobnie jak w przypadku genu *TP53* zmiany te nie są charakterystyczne jedynie dla czerniaka [28]. Zaobserwowano, że u ponad 50% czerniaków ludzkich wystąpiła utrata su-

presorowych funkcji genu *INK4a/ARF* będącego regulatorem cyklu komórkowego. Promieniowanie ultrafioletowe może również indukować białko JUN (kompleks białka FBJ (c-Fos) i JUN (c-Jun) tworzy czynnik transkrypcyjny AP-1), ale aktywacja N-końcowej kinazy JUN (JNK) przez kinazy białkowe aktywowane mitogenami (MAPK) pojawia się raczej jako konsekwencja uszkodzenia błony komórkowej niż komórkowego DNA. U chorych na czerniaka skóry znaleziono również mutacje w obrębie onkogenów *NRAS* (należą do rodziny genów kodujących tzw. białko G – guanozynotrifosfatazę GTPazy [29]) i *BRAF* (gen kodujący domenę kinazy serynowo-treoninowej, kluczowego składnika ścieżki sygnałowej MAPK). Spośród ogólnej liczby nowotworów złośliwych mutacje w tych genach spotyka się w ponad 50% przypadków. Mimo iż mutacje w obrębie genu *BRAF* są powszechne w czerniaku oraz znamionach barwnikowych, to rola promieniowania UV w uszkodzeniach *BRAF* wciąż nie jest do końca jasna. Około 90% tych mutacji wywołanych jest przez transwersję T-A nukleotydu 1796. Na związek między mutacjami *BRAF* a ekspozycją na promieniowanie UV jednak wskazuje fakt, że mutacje te dość często występują w zmianach i nowotworach w skórze napromieniowanej, w przeciwieństwie do obszarów chronionych. Jednak w czerniaku rozwijającym się w skórze wystawionej na wyjątkowo wysokie dawki UV mutacja w obrębie genu *BRAF* jest rzadko spotykana, co dodatkowo komplikuje wyjaśnienie tego związku. Mutacje w genach z rodziny *RAS* są wykrywane tylko w około 10% przypadków czerniaka [12]. Badania genetyczne wykazały, że posiadany wariant genu dla receptora *MC1R* (gen zlokalizowany na chromosomie 16q24.3, koduje receptor typu pierwszego dla melanosominy) ma istotny wpływ na fenotyp barwnikowy (np. posiadanie rudych włosów, jasnej karnacji). Co więcej wykazano, że niektóre warianty genu *MC1R* występują częściej u pacjentów z czerniakiem. Według badań przeprowadzonych w Australii na korelację ze zwiększoną zachorowalnością na czerniaka wskazuje obecność takich alleli jak np. Arg151Cys, Arg160Trp, Asp294His, zaś na podstawie wyników badań pochodzących z Wielkiej Brytanii, stwierdzono obecność w genie *MC1R* mutacji Asp84Glu, Val92Met, Asp294His, które zwiększały ryzyko wystąpienia czerniaka u osób z ciemniejszym kolorem skóry. W jednym z eksperymentów wykazano, że stopień nasilenia opalenizny po regularnym nasłonecznieniu jest zależny od liczby obecnych wariantów genu *MC1R*. Penetracja czyli częstość, z jaką ujawnia się fenotypowo zmutowany gen *p16* może być więc zwiększona poprzez równoczesną obecność wariantów genu *MC1R* warunkujących wystąpienie jasnego fenotypu [24].

Typowanie genów, których mutacje leżą u podstaw rozwoju nowotworów skóry nastrocza jednak nadal wiele trudności, ponieważ komórki o fenotypie nowotworowym charakteryzują się mnogością zmian

w genomie oraz dużą niestabilnością genomu, która prowadzi do powstania wielu klonów komórek nowotworowych. W wyniku presji selekcyjnej powstający guz nowotworowy jest zwykle oligoklonalnym rozrostem komórek nowotworowych, zaś każdy klon ma własną sygnaturę molekularną, co oznacza, że guz nowotworowy w zależności od proporcji klonów może mieć zmienną charakterystykę molekularną. Dlatego prowadzone od kilku lat badania z wykorzystaniem techniki mikromacierzy DNA dotychczas nie doprowadziły do jednoznacznego ustalenia, tzw. sygnatury czerniaka, mimo tego, że w największym z przeprowadzonych badań zaobserwowano zmiany ekspresji aż 4658 genów, z czego 2044 wykazywały zwiększoną (geny związane z przekazywaniem sygnałów, szczególnie ze szlaku kinaz MAPK/ERK czy takimi procesami jak apoptoza), a 2614 zmniejszoną ekspresję [28].

Podsumowanie

Poszukiwanie i zrozumienie zmian, jakie zachodzą na poziomie molekularnym w trakcie rozwoju nowotworów skóry, ma ogromne znaczenie prognostyczne. W przyszłości umożliwi zakwalifikować pacjentów do grup o zwiększonym ryzyku, jednak obecnie wymaga jeszcze bardzo wielu szczegółowych badań. Dlatego w przypadku nowotworów skóry, nadal znaczącą rolę odgrywa prewencja. W czasie korzystania z promieni słonecznych należy pamiętać o używaniu kremów ochronnych z filtrami UVA i UVB o wysokim faktorze, wodoodpornych i fotostabilnych. Należy nosić okulary przeciwsłoneczne również z filtrami SPF i odpowiednie ubranie. Koniecznie trzeba unikać nadmiernych ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe w godzinach od 10 do 15 [8, 30, 31] (kiedy warstwa ozonowa filtrująca ultrafiolet jest najmniej aktywna stąd penetracja promieniowania UV jest najbardziej intensywna [32]). Zajęcia na wolnym powietrzu, zwłaszcza dzieci, należy planować w innych godzinach. Odradza się korzystanie z łóżek opalających, gdyż urządzenia te emitują promieniowanie zbliżone do tego, które uważa się za odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zachorowań na czerniaka skóry [8]. Ponadto należy stale obserwować własne ciało, nie bagatelizując niepokojących zmian pojawiających się na skórze [31], ponieważ wczesne rozpoznanie nieczerniakowych nowotworów skóry i zastosowanie odpowiedniego leczenia ambulatoryjnego daje pacjentom duże szanse na wyzdrowienie. Podobnie w przypadku wczesnego stadium czerniaka, kiedy grubość nowotworu nie przekracza 1 mm, leczenie sprowadza się tylko do usunięcia niepokojącej zmiany na skórze. Jednym słowem, prewencja stanowi prosty i najlepszy sposób unikania przykrych konsekwencji, które mogą się pojawić po przyjemnym, wakacyjnym odpoczynku.

Piśmiennictwo / References

1. Chicheł A, Skowronek J. Współczesne leczenie raka skóry – dermatologia, chirurgia czy radioterapia? *Współcz Onkol* 2005, 9(10): 429-435.
2. Bilewicz R, Doroszyńska-Tomczyk M, Dalke K i wsp. Przypadek zaawansowanego raka kolczystokomórkowego okolicy skroniowej. *Prz Dermatol* 2009, 96: 221-225.
3. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005, 353(21): 2262-9.
4. http://www.czerniak.com.pl/04_rak_skory.swf (03.02.2014).
5. What You Need To Know About Skin Cancer U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/skin>
6. Ruka W, Krzakowski M, Placek W i wsp. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Cutaneous melanoma – diagnostic and therapeutic guidelines. *Via Medica, Gdańsk* 2011: 20-32.
7. Lamperska K, Przybyła A, Kaczmarek A i wsp. Podłoże genetyczne czerniaka – badania własne i przegląd piśmiennictwa. *Współcz Onkol* 2006, 10(6): 297-302.
8. Europejski Kodeks Walki z Rakiem. <http://www.kodekswalkizrakiem.pl/content/view/13/34/>
9. Ramirez CC, Federman DG, Kirsner RS. Skin cancer as an occupational disease: the effect of ultraviolet and other forms of radiation. *Int J Dermatol* 2005, 44: 95-100.
10. American Cancer Society, Skin Cancer: Basal and Squamous Cell, 2010. <http://documents.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003139-pdf.pdf>
11. de Gruijl FR. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer* 1999, 35(14): 2003-2009.
12. Wolnicka-Głubisz A, Płonka PP. Rola promieniowania UV w etiopatogenezie czerniaka skóry. *Współcz Onkol* 2007, 11(9): 419-429.
13. van der Leun JC, de Gruijl FR. Climate change and skin cancer. *Photochem Photobiol Sci* 2002, 1(5): 324-326.
14. Zalewska A, Cylikowska-Nowak M. Zdrowa skóra a słońce – próba diagnozy wiedzy oraz wybranych postaw. *Now Lek* 2012, 81(3): 214-218.
15. Francuzik W, Neneman-Hirsh A, Adamski Z. Fotoalergiczne kontaktowe zapalenie skóry w odpowiedzi na miejscową aplikację ketoprofenu w żelu. Opis przypadku. *Dermatol Prakt* 2011, 1(12): 49-53.
16. Olek-Hrab K, Hawrylak A, Czarnecka-Operacz M. Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry. *Post Dermatol Alergol* 2008, XXV(5): 226-234.
17. Brewer JD, Habermann TM, Shanafelt TD. Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. *Int J Dermatol* 2014, 53(3): 267-74.
18. Deja M, Teresiak E, Buczyńska-Górna M i wsp. Analiza częstości występowania poszczególnych typów histologicznych raka podstawnokomórkowego skóry, umiejscowienia zmian oraz wieku i płci pacjentów. *Post Dermatol Alergol* 2004, XXI(5): 231-239.
19. The Institute of Cancer Reseach Home of the Everyman Campain, What you need to know about Skin Cancer. http://www.icr.ac.uk/cancer_info/skin_cancer/3632.pdf
20. Jhappan Ch, Noonan FP, Merlino G. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Oncogene* 2003, 22: 3099-3112.
21. Anger M, Friedhofer H, Fukutaki MF, et al. Primary cutaneous melanoma: an 18-year study. *Clin* 2010, 65(3): 257-263.
22. Dadej I, Wołowicz J. Rola UVA w patologii skóry. *Post Dermatol Alergol* 2003, XX(3): 170-175.
23. Wawrocka-Pawlak M, Pawlak WZ. Biologia molekularna czerniaka skóry. *Współcz Onkol* 2003, 7(8): 548-555.
24. Brudnik U, Wojas-Pelc A, Branicki W. Genetyczne uwarunkowania czerniaka. *Post Dermatol Alergol* 2006, XXIII(1): 21-25.
25. Ziółkowska E, Pietrusińska E, Biedka M i wsp. Rak z komórek Merkla – neuroendokrynnny rak skór, postępowanie. *Onkol Prakt Klin* 2008, 4(4): 141-144.
26. Bąkowska A, Czyż P, Kaszuba A i wsp. Ocena stopnia ekspresji onkoproteiny p53 w raku kolczystokomórkowym i podstawnokomórkowym skóry. *Post Dermatol Alergol* 2007, XXIV(4): 178-182.
27. Lesiak A, Sysa-Jędrzejowska A, Narbutt J. Rola ścieżki przekazywania sygnału sonic hedgehog w procesie skórnej kancerogenezy. *Pol Merk Lek* 2010, XXIX(170): 141-143.
28. Ruka W, Nowecki ZI, Rutkowski P. Czerniaki skóry u dorosłych. *Medipage, Warszawa* 2005.
29. Zhu C, Santos G, Ding K, et al. Role of KRAS and EGFR As Biomarkers of Response to Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008, 6(5): 333-342.
30. Mahler HI, Kulik JA, Harrell J, et al. Effects of UV Photographs Photoaging Information and Use of Sunless Tanning Lotion on Sun Protection Behaviors. *Arch Dermatol* 2005, 141(3): 373-380.
31. Drozdowski P, Matkowski R, Szynglarewicz B, et al. Cutaneous Malignant Melanoma Preventable? *Adv Clin Exp Med* 2006, 15(6): 1099-1105.
32. Burk R Jr. Ultraviolet radiation and public health. http://www.hps.org/documents/ultraviolet_ps011-1.pdf