

Polimorfizm pojedynczych nukleotydów genu *EVER2* w rakach kolczystokomórkowych skóry u pacjentów z rogowaceniem słonecznym

Agnieszka Kalińska-Bienias¹, Sławomir Majewski²

¹Klinika Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Cezary Kowalewski

²Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Sławomir Majewski

Przeł Dermatol 2013, 100, 281–286

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

rogowacenie słoneczne,
rak kolczystokomórkowy
skóry, gen *EVER2/TMC8*,
epidermodysplasia verruciformis.

Wprowadzenie. W ostatnich latach udało się scharakteryzować dwa nowe geny *EVER1* i *EVER2*, których mutacje powodują podatność na *epidermodysplasia verruciformis* (EV), tj. genetycznie uwarunkowane raki skóry pochodzenia wirusowego związane z zakażeniem wirusami brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus* – HPV). Ostatnio wykazano również, że polimorfizm genu *EVER2* wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raków kolczystokomórkowych skóry (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) w populacji ogólnej. Założenia niniejszej pracy oparto na hipotezie, że geny *EVER* mogą również ulegać zaburzeniu u osób z najczęstszym stanem przedrakowym skóry – rogowaceniem słonecznym (ang. *actinic keratosis* – AK).

Cel pracy. Określenie zależności pomiędzy wybranymi polimorfizmami genu *EVER2*: rs7208422, rs35748721, rs62079073, rs112802399, rs12452890, a występowaniem SCC u pacjentów z AK.

Materiał i metodyka. Do badań włączono 100 pacjentów z AK, w tym 50 kobiet i 50 mężczyzn, ocenianych w zależności od współistnienia SCC. Do grupy kontrolnej (GK) zakwalifikowano 380 osób, w tym 190 kobiet i 190 mężczyzn. Genotypowanie polimorfizmów wykonano techniką reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real time-polymerase chain reaction* – RT-PCR) z wykorzystaniem odczynników firmy Applied Biosystems.

Wyniki. U pacjentów z AK, u których współistniały SCC, nie stwierdzono obecności genotypów TG i TT polimorfizmu rs62079073 genu *EVER2* oraz allele T, a cała grupa miała jedynie genotyp GG. Częstość genotypu GG u chorych z AK i współistniejącymi SCC była znacznie wyższa w porównaniu z chorymi bez SCC i różnica ta była istotna statystycznie (100% vs 82,9%; $p = 0,01$). Stwierdzono również istotnie statystycznie wyższą częstość występowania allele T u pacjentów, u których nie były obecne SCC (0% vs 10,5%; $p = 0,026$). W analizie regresji wieloczynnikowej wykazano, że niezależnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie SCC u pacjentów z AK jest genotyp GG ($p = 0,034$).

Wnioski. Genotyp TT i TG oraz allele T polimorfizmu rs62079073 chronią pacjentów z AK przed występowaniem SCC.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Agnieszka Kalińska-Bienias
Klinika Dermatologii
i Immunodermatologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
e-mail: agnieszka.kalinska
@interia.pl

WPROWADZENIE

Rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis* – AK) jest najczęstszym stanem przedrakowym skóry, w którego powstawaniu znaczenie mają zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Jako odrębna jednostka chorobowa zostało opisane po raz pierwszy ponad 100 lat temu, a dawna nazwa – rogowacenie starcze – podkreśla starszy wiek, który predysponuje do tej choroby. Ryzyko powstania AK niewątpliwie wzrasta z wiekiem, co wiąże się głównie z sumowaniem się uszkodzeń słonecznych powstających w keratynocytach w ciągu wielu lat. Powstają wówczas nieodwracalne mutacje w obrębie DNA, a dodatkowy naturalny spadek odporności u ludzi starszych przyspiesza rozwój choroby [1]. Obecna nazwa – *keratosis actinica* – podkreśla działanie promieniowania słonecznego jako najistotniejszego czynnika etiopatogenetycznego [2]. Niektórzy autorzy sugerują również, że nazwa powinna uwzględniać potencjalnie złośliwy charakter tego schorzenia, a nawet podkreślać, że jest to już wczesna postać raka kolczystokomórkowego, tj. *carcinoma in situ* [3, 4]. Wiadomo, że AK może być punktem wyjścia raka kolczystokomórkowego skóry (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC), drugiego co do częstości występowania po raku podstawnkomórkowym nowotworu należącego do tzw. nieczerniakowych nowotworów skóry (ang. *non-melanoma skin cancer* – NMSC) [5]. Rak kolczystokomórkowy w blisko 60% przypadków zaczyna się od AK, a 97% SCC ma cechy histopatologiczne AK [6]. Większość autorów jest zgodna, że SCC powstające na podłożu AK są mniej agresywne oraz wiążą się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia przerzutów [7]. Znanne są jednak doniesienia zaprzeczające tej teorii, oceniające ryzyko przerzutów nawet na 40% przypadków [8]. W związku z tym pytanie, czy należy traktować AK jako wczesne stadium SCC, pozostaje otwarte. Fu i Cockerell zaproponowali, aby proces powstawania AK, a w dalszym etapie przekształcania do SCC porównać z genitalnymi neoplazjami śródnabłonkowymi, np. szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia* – CIN), i użyć podobnego określenia, tj. neoplazja śródnaskórkowa keratynocytów (ang. *keratotic intraepidermal neoplasia* – KIN) [9]. Podkreśla to proces stopniowego przejścia od nielicznych atypowych komórek do inwazyjnego raka. Zaproponowana przez tych autorów skala łączy cechy kliniczne i histopatologiczne zmian. KIN1 to płaskie zmiany skórne z ogniskową atypią keratynocytów w dolnej 1/3 części naskórka, KIN2 klinicznie ma cechy grudki z ogniskową atypią w 2/3 dolnej części naskórka, a KIN3 tworzy większe ogniska z rozsianą atypią w obrębie całego naskórka [9]. W 2002 r. Berhane i wsp. zaproponowali inną klasyfikację, w której AK podzielili na trzy kategorie: asymptomatyczne, zapalne i SCC [10]. Postać zapal-

na ma rumieniowe halo, może być bolesna. Uważa się, że naciek zapalny w AK stanowi mechanizm obronny, który jeśli jest skuteczny, prowadzi do regresji, a jeśli nie jest, to dochodzi do progresji do SCC [10].

Trudno jest jednak jednoznacznie ustalić, które AK ma szanse na przejście w SCC. Poza cechami klinicznymi, takimi jak większa wyczuwalność, stwardnienie, krwawienie i stan zapalny, niektórzy autorzy sugerują, że złośliwą transformację mogą warunkować czynniki genetyczne [10]. Być może odgrywa tu rolę predyspozycja genetyczna związana z zaburzeniami funkcji nowo wykrytych genów *EVER*.

CEL PRACY

Celem pracy było określenie zależności pomiędzy wybranymi polimorfizmami genu *EVER2*: rs7208422, rs35748721, rs62079073, rs112802399, rs12452890, a występowaniem SCC u pacjentów z AK.

MATERIAŁ I METODYKA

Badaniu poddano 100 pacjentów z AK w wieku 48–91 lat, w tym 50 kobiet i 50 mężczyzn. Rozpoznanie AK ustalono na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz badania histopatologicznego. Średni wiek pacjentów wynosił $75,27 \pm 7,07$ roku, a mediana 75 lat (zakres: 48,0–91,0 lat). Średni czas trwania AK dla całej grupy wynosił $7,38 \pm 5,88$ roku, a mediana 5 lat (zakres od 3 miesięcy do 30 lat). Pierwsze zmiany na skórze pacjentów pojawiły się w wieku średnio $67,93 \pm 8,51$ roku, a mediana wynosiła 69 lat (zakres: 43,0–89,0 lat).

Do grupy kontrolnej (GK) zakwalifikowano 380 osób, w tym 190 kobiet i 190 mężczyzn. Grupę kontrolną stanowiły osoby poddane badaniu w kierunku ustalenia ojcostwa na terenie województwa mazowieckiego (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. med. Rafała Płoskiego z Zakładu Genetyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). Próbkę krwi GK pochodziły z banku DNA i były wybierane losowo. Wszystkie osoby z GK wyraziły pisemną zgodę na anonimowe wykorzystanie ich DNA do badań naukowych.

DNA izolowano z pełnej krwi pobranej do próbek zawierających kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA). Do izolacji DNA użyto zestawu firmy Macherey-Nagel z użyciem buforów MB1, MB2, MB3, MB4, MB5 i MB6 oraz *magnetic beads* i rozdzielacza magnetycznego. Dla izolowanych próbek wykonano spektrofotometryczny pomiar absorpcji roztworu DNA przy długości fali 260 nm i drodze optycznej 1 mm. Do tego celu użyto aparatu NanoDrop® ND-100 Spectrophotometer. Po oznaczeniu stężenia próbki zostały rozcieńczone (lub zagęszczane) do stężenia 600 ng/μl. Do genotypowania polimorfizmów wykorzystano reakcję łańcuchową polimerazy w czasie rzeczywistym

(ang. *real time-polymerase chain reaction* – RT-PCR) przy użyciu sond typu Taqman, które są oligonukleotydami o długości 20–30 pz. Sondy te wyznakowane są barwnikami fluorescencyjnymi – na końcu 5' barwnikiem reporterowym, natomiast na końcu 3' wygaszaczem (ang. *quencher*). Do przeprowadzenia reakcji wykorzystano dwa rodzaje barwników reporterowych: 6-karboksyfluoresceinę (FAM) oraz VIC. Jako wygaszacza użyto 6-karboksytetrametylorodaminy (TAMRA). W celu uniknięcia błędów wynikających z niedokładności pipetowania lub zmiennych stężeń próbek w metodzie tej stosuje się dodatkowo barwnik pasywny 6-karboksy-X-tetrametylorodaminę (ROX).

Analiza statystyczna

Rozkład genotypów w porównywanych grupach analizowano za pomocą testu χ^2 . Analizy prowadzono przy założeniu różnych modeli dziedziczenia, tj. recesywnego, kodominującego albo dominującego. Obliczenia realizowano z użyciem programu Web-Assotest (<http://www.ekstroem.com/assotest/assotest.html>) [11]. Porównywano częstości występowania alleli w badanych grupach z użyciem programu dostępnego w internecie (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwal.pl>). Analizy wieloczynnikowe prowadzono z użyciem wieloczynnikowej regresji logistycznej, wykorzystując pakiet SPSS. Jako próg znamienności statystycznej przyjmowano $p = 0,05$.

WYNIKI

W tabeli I przedstawiono charakterystykę badanych polimorfizmów.

U pacjentów z AK i współistniejącymi SCC genotypy TT i TG polimorfizmu rs62079073 genu *EVER2* oraz allel T były nieobecne, a cała grupa zawierała tylko genotyp GG, natomiast u chorych na AK bez obecności SCC rozkład dla polimorfizmu rs62079073 był następujący: genotyp GG występował u 63 pacjentów (82,9%), TG był obecny u 10 pacjentów (13,2%), a genotyp TT u 3 pacjentów (3,9%). W analizach stwierdzono istotnie statystycznie wyższą częstość występowania genotypu GG u pacjentów z obecnością SCC w porównaniu z pacjentami bez współistnienia SCC (20 z 20 pacjentów, 100% vs 63 z 76 pacjentów, 82,9%, $p = 0,01$) (tab. II). Wykazano również istotnie statystycznie wyższą częstość występowania allela T u pacjentów bez obecności SCC w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono SCC (0% vs 10,5%; $p = 0,026$). Następnie przeprowadzono analizę porównawczą pacjentów z AK z obecnością SCC i GK, w której częstości występowania zarówno genotypów, jak i allela T polimorfizmu rs62079073 nie wykazywały znamienności statystycznej ($p = 0,18$ dla genotypu GG; $p = 0,126$ dla allela T) (tab. II). Z uwagi na brak potwierdzenia uzyskanego wyniku w porównaniu z GK przeprowadzono analizę wieloczynnikową regresji logistycznej z uwzględnieniem następujących para-

Tabela I. Badane polimorfizmy genu *EVER2*

Polimorfizm	Pozycja w c-DNA	Pozycja w <i>EVER2</i>	Pozycja na chromosomie	Zmiany aminokwasowe
rs35748721	69 G>A	2 exon	76127738	Glu(E) na Glu(E)
rs7208422	917 A>T	8 exon	76130575	Asn(N) na Ile(I)
rs62079073	988-4 G>T	8 intron	76130947	–
rs112802399	1024 G>T	9 exon	76130987	Gly(G) na Trp(W)
rs12452890	1107 G>A	9 exon	76131070	Glu(E) na Glu(E)

Tabela II. Dystrybucja genotypów i analiza związku pomiędzy polimorfizmem rs62079073 a obecnością raka kolczystokomórkowego u pacjentów z rogowacieniem słonecznym

AK vs SCC	rs62079073 Genotypy			Częstość allela T%	Porównanie alleli	Model			
	GG%	TG%	TT%			recesywny (TT vs GG/TG)	kodominujący (TT vs TG TG vs GG)	dominujący (TG/TT vs GG)	
					OR	0,1	NZ	NZ	NZ
					(95% CI)	(0,006–1,74)	NZ	NZ	NZ
AK/SCC	20 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<i>p</i>	0,026	NZ	NZ	0,01
AK	63 (82,9)	10 (13,2)	3 (3,9)	16 (10,5)	OR	0,16	NZ	NZ	NZ
GK	87,4	10,9	1,7	7,2	(95% CI)	(0,01–2,61)	NZ	NZ	NZ
					<i>p</i>	0,126	NZ	NZ	0,18

NZ – nieoznaczone, GK – grupa kontrolna

Tabela III. Wieloczynnikowa ocena wpływu różnych czynników na występowanie raka kolczystokomórkowego u pacjentów z rogowaceniem słonecznym

Parametr	Wartość p
genotyp GG	0,034
mężczyźni	0,528
wiek	0,437
liczba zmian AK < 10	0,997
początek AK przed 70. rokiem życia	0,883
czas trwania AK ↓ 10	0,158
liczba zajętych okolic ciała < 3 okolice	0,307
współistnienie z BCC	0,834
fototyp I i II	0,712
oparzenia w dzieciństwie	0,225
przewlekła ekspozycja na UV	0,079

metrów klinicznych: płeć pacjentów, liczba zmian skórnych, wiek wystąpienia AK, czas trwania choroby, rozległość zmian skórnych o charakterze AK, współistnienie raków podstawnokomórkowych, fototyp skóry, obecność oparzeń słonecznych w dzieciństwie i przewlekła ekspozycja na promieniowanie słoneczne w wywiadzie. W analizie wykazano, że niezależnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie SCC u pacjentów z AK jest genotyp GG ($p = 0,034$) (tab. III).

Analiza występowania kolejnego polimorfizmu genu *EVER2* rs7208422 u pacjentów z AK w zależności od współistnienia SCC nie wykazała różnic w częstościach występowania zarówno genotypów, jak i poszczególnych alleli w obu grupach pacjentów. Rozkład genotypów i alleli był podobny ($p = 0,811$ dla genotypu TT, $p = 0,459$ dla genotypu AA, $p = 0,76$ dla allela T) (tab. IV). Podobnie nie wykazano różnic w częstościach występowania zarówno genotypów, jak i poszczególnych alleli u pacjentów, u których stwierdzono lub nie stwierdzono obecności skórnych SCC dla trzeciego polimorfizmu rs12452890 genu *EVER2* ($p = 0,96$ dla genotypu GG; $p = 0,83$ dla genotypu AA, $p = 0,86$ dla allela G) (tab. V). Ze względu na bardzo rzadkie występowanie dwóch pozostałych polimorfizmów rs35748721 i rs112802399 w badanych grupach pacjentów analizy statystyczne nie zostały wykonane.

Tabela IV. Dystrybucja genotypów i analiza związku pomiędzy polimorfizmem rs7208422 a obecnością raka kolczystokomórkowego u pacjentów z rogowaceniem słonecznym

AK vs SCC	rs7208422 Genotypy			Częstość allela T%	Porównanie alleli	Model			
	AA%	AT%	TT%			recesywny (TT vs AA/AT)	kodominujący (TT vs AT AT vs AA)	dominujący (AT/TT vs GG)	
AK/SCC	3 (21,4)	6 (42,9)	5 (35,7)	57,1	OR	1,14	0,86	1,1	1,68
AK	16 (31,4)	15 (29,4)	20 (39,2)	54	(95% CI)	(0,49–2,65)	(0,25–2,94)	(0,53–2,28)	(0,4–6,84)
					p	0,76	0,811	0,794	0,459

OMÓWIENIE

Dane dotyczące związku genów *EVER* ze stanami przednowotworowymi i rakami skóry pochodzą z badań dotyczących rzadkiej, genetycznie uwarunkowanej choroby *epidermodysplasia verruciformis* (EV). Dotychczas udało się zidentyfikować dwa geny, tj. *EVER1* i *EVER2*, których mutacje są odpowiedzialne za pojawienie się objawów tego schorzenia [12, 13]. *Epidermodysplasia verruciformis* charakteryzuje się występowaniem na skórze zmian typu brodawek oraz zmian przypominających łupież pstry, które po różnie długim czasie mogą przekształcić się w SCC [14]. Czynnikiem warunkującym kancerogenezę w EV są onkogenne wirusy EV HPV, których DNA również stwierdza się w znacznym odsetku w AK i w SCC w populacji ogólnej [15].

Wiadomo, że AK jest najczęstszym stanem przedrakowym, który może stanowić punkt wyjścia SCC. Proces rozwoju SCC na podłożu AK jest powolny i zwykle trwa 10–20 lat [16]. Dane dotyczące częstości tego przejścia są rozbieżne, oceniano ją na 0,025–16% wszystkich przypadków AK [17, 18]. Należy również pamiętać, że AK może w ponad 25% przypadków ustąpić samoistnie, jeśli pacjent unika ekspozycji na promieniowanie słoneczne [19]. Wydaje się, że w procesie przekształcania AK do SCC poza takimi czynnikami, jak nadmierne narażenie na działanie promieniowania słonecznego, wiek, płeć, immunosupresja, rolę mogą odgrywać również czynniki genetyczne [20].

Założenia niniejszej pracy oparto na hipotezie, że geny *EVER* mogą ulegać zaburzeniu u osób z AK i przyczyniać się do pojawiania się SCC skóry w populacji ogólnej. Interesujący jest fakt, że we wcześniej przeprowadzonych badaniach wykazano większą częstość występowania AK i SCC skóry u pacjentów z zaburzeniami chromosomalnymi o charakterze utraty heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity* – LOH) na chromosomie 17 qter, gdzie zlokalizowane są oba geny *EVER* [21, 22]. Geny te są obecne w obrębie *locus* EV1, który znajduje się na chromosomie 17q25 w odległości 1-cM pomiędzy markerami D17S939 a D17S802. Należy podkreślić, że dotychczas nie ma doniesień w piśmiennictwie na temat wykrycia mutacji genów *EVER* w żadnym innym niż EV schorzeniu.

Tabela V. Dystrybucja genotypów i analiza związku pomiędzy polimorfizmem rs12452890 a obecnością raka kolczystokomórkowego u pacjentów z rogowaceniem słonecznym

AK vs SCC	rs12452890 Genotypy			Częstość allela G%	Porównanie alleli	Model			
	AA%	AG%	GG%			recesywny (GG vs AA/AG)	kodominujący (GG vs AG AG vs AA)	dominujący (AG/GG vs AA)	
AK → SCC	7 (35)	9 (45)	4 (20)	17 (42,5)	OR	1,07	1,03	1,06	1,12
SCC					(95% CI)	(0,53–2,16)	(0,3–3,54)	(0,54–2,07)	(0,4–3,14)
AK	29 (37,7)	33 (42,9)	15 (19,4)	6 (40,9)	p	0,86	0,96	0,86	0,83

Dostępne prace oceniają polimorfizmy genów *EVER* i dotyczą raka szyjki macicy, w którego powstaniu wieloletnie badania doświadczalne, kliniczne i epidemiologiczne potwierdziły rolę onkogennych HPV [23, 24].

Badania własne dotyczące polimorfizmów genu *EVER2* w skórnej kancerogenezie zostały zainspirowane przez prace Patela i wsp., którzy wykazali związek pomiędzy występowaniem zmienności genetycznej w obrębie genu *EVER2* a zwiększonym ryzykiem wystąpienia SCC [25]. W tej jedynej dotychczas opublikowanej pracy stwierdzono, że obecność genotypu TT polimorfizmu rs7298422 wiąże się z większym o 70% ryzykiem wystąpienia SCC w stosunku do GK (OR = 1,7; 95% CI = 1,1–2,7; $p = 0,01$).

W niniejszej pracy do analiz genetycznych wybrano również gen *EVER2*, ponieważ mutacje w jego obrębie zostały stwierdzone w polskiej populacji chorych z EV (Majewski i wsp., dane nieopublikowane).

Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują na istnienie zależności pomiędzy polimorfizmem rs62079073 genu *EVER2* a współistnieniem SCC u chorych z AK. Polimorfizm rs62079073 polega na zastąpieniu guaniny tyminą w intronie 8, w miejscu składowania eksonów, przez co może mieć znaczenie patogenetyczne. W piśmiennictwie nie ma badań, w których poddano by ocenie ten polimorfizm. W niniejszej pracy polimorfizm ten został wybrany ze względu na jego częstsze występowanie w porównaniu z innymi polimorfizmami, ponieważ wiadomo, że częstość występowania allela T w populacji europejskiej wynosi 0,09. W analizie grupy pacjentów z AK stwierdzono brak genotypu TT oraz genotypu TG u pacjentów ze współistniejącymi SCC w porównaniu z pacjentami, u których występowały tylko zmiany typu AK. W związku z tym analogicznie allel T również nie występował u osób z AK i SCC. Częstość genotypu GG u pacjentów z AK i SCC wynosiła 100% w porównaniu z grupą tylko z AK, gdzie wynosiła ona 82,9%. Uzyskane wyniki mogą sugerować protekcyjne działanie genotypu TT oraz allela T w stosunku do rozwoju SCC u pacjentów z AK. Hipotezę tę popiera wynik analizy regresji wielowymiarowej, w której ocenie poddano wszystkie badane parametry kliniczne.

Wykazano, że niezależnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie SCC u pacjentów z AK jest dominujący genotyp GG.

Nie uzyskano natomiast wyników istotnych statystycznie w odniesieniu do polimorfizmu rs7208422 genu *EVER2*, którego związek z ryzykiem rozwoju SCC został wykazany w pracy Patela i wsp. [25]. Nie wykazano również różnic istotnych statystycznie w przypadku pozostałych trzech polimorfizmów.

Uzyskane istotne statystycznie wyniki mogą wskazywać na rolę genetycznej zmienności w genie *EVER2* w skórnej kancerogenezie. Dokładne wyjaśnienie znaczenia polimorfizmów genów *EVER1* i *EVER2* w rakach i stanach przedrakowych wymaga dalszych badań. W dotychczas przeprowadzonych badaniach nad funkcją genów *EVER* stwierdzono, że białka kodowane przez te geny mają zdolność do wiązania się z głównym transporterem cynku ZnT1, formując kompleksy ZnT-1/*EVER*, i uczestniczą w utrzymaniu równowagi cynkowej w komórce. Najprawdopodobniej odgrywa to rolę w kontroli zakażenia keratynocytów przez HPV i/lub wpływa na odpowiedź immunologiczną kontrolującą usuwanie zakażonych przez EV HPV keratynocytów [26]. Dokładna rola tego zjawiska w skórnej kancerogenezie wymaga jeszcze wyjaśnienia w toku dalszych obserwacji.

PODSUMOWANIE

Różna ekspresja zmian skórnych o charakterze SCC u pacjentów z AK może zależeć nie tylko od wpływu czynników środowiskowych, lecz także od predyspozycji genetycznych, być może związanych m.in. z zaburzeniami w genach *EVER*. Przedstawione badania mogą wskazywać na rolę polimorfizmu genu *EVER2* w procesie progresji zmian nowotworowych skóry. Wiadomo, że charakter polimorfizmów może mieć nie tylko wpływ promujący, lecz także, co wykazano w niniejszej pracy, wpływ protekcyjny na kancerogenezę skórną w zależności od ich lokalizacji w obrębie tego genu. Dokładne poznanie funkcji polimorfizmów genu *EVER2* w skórnej kancerogenezie wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. **Frost C.A., Green A.C.:** Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994, 131, 455-464.
2. **Marks R.:** Nonmelanotic skin cancer and solar keratoses. The quiet 20th century epidemic. *Int J Dermatol* 1987, 26, 201-205.
3. **Evans C., Cockerell C.J.:** Actinic keratosis: time to call a spade a spade. *South Med J* 2000, 93, 734-736.
4. **Lober B.A., Lober C.W.:** Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 2000, 93, 650-655.
5. **Madan V., Lear J.T., Szeimies R.M.:** Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010, 375, 673-685.
6. **Marks R., Rennie G., Selwood T.S.:** Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988, 1, 795-797.
7. **Bendl B.J., Graham J.H.:** New concepts on the origin of squamous cell carcinomas of the skin: solar (senile) keratosis with squamous cell carcinoma: a clinicopathologic and histochemical study. *Proc Natl Cancer Conf* 1970, 6, 471-488.
8. **Fukamizu H., Inoue K., Matsumoto K., Okayama H., Moriguchi T.:** Metastatic squamous-cell carcinomas derived from solar keratosis. *J Dermatol Surg Oncol* 1985, 11, 518-522.
9. **Fu W., Cockerell C.J.:** The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol* 2003, 139, 66-70.
10. **Berhane T., Halliday G.M., Cooke B., Barnetson R.S.:** Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol* 2002, 146, 810-815.
11. **Hausen S.K., Gjesing A.P., Rasmussen S.K., Glumer C., Urhammer S.A., Andersen G. i inni:** Large-scale studies of the insulin gene variable-number-of tandem-repeats polymorphism in relation to type 2 diabetes mellitus and insulin release. *Diabetologia* 2004, 47, 1079-1087.
12. **Ramoz N., Rueda L.A., Bouadjar B., Favre M., Orth G.:** A susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus. *J Invest Dermatol* 1999, 112, 259-263.
13. **Ramoz N., Taieb A., Rueda L.A., Montoya L.S., Bouadjar B., Favre M. i inni:** Evidence for a nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q25. *J Invest Dermatol* 2000, 114, 1148-1153.
14. **Orth G.:** Genetics of epidermodysplasia verruciformis: insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol* 2006, 18, 362-374.
15. **Pfister H., Fuchs P.G., Majewski S., Jablonska S., Pniewska I., Malejczyk M.:** High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. *Arch Dermatol Res* 2003, 295, 273-279.
16. **zur Hausen H.:** Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996, 1288, F55-F78.
17. **Glogau R.G.:** The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 23-24.
18. **Jeffes E.W., Tang E.H.:** Actinic keratosis. Current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2000, 1, 167-179.
19. **Marks R., Foley P., Goodman G., Hage B.H., Selwood T.S.:** Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986, 115, 649-655.
20. **Kalińska-Bienias A., Majewski S.:** Rola czynników genetycznych w skórnej kancerogenezie. *Przegl Dermatol* 2013, 100, 118-124.
21. **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.
22. **Rehman I., Takata M., Wu Y.Y., Rees J.L.:** Genetic change in actinic keratoses. *Oncogene* 1996, 12, 2483-2490.
23. **Castro F.A., Ivansson E.L., Schmitt M., Juko-Pecirep I., Kjellberg L., Hildesheim A. i inni:** Contribution of TMC6 and TMC8 (EVER1 and EVER2) variants to cervical cancer susceptibility. *Int J Cancer* 2012, 130, 349-355.
24. **Wang S.S., Gonzalez P., Yu K., Porras C., Li Q., Safaeian M. i inni:** Common genetic variants and risk for HPV persistence and progression to cervical cancer. *PLoS One* 2010, 5, e8667.
25. **Patel A.S., Karagas M.R., Pawlita M., Waterboer T., Nelson H.H.:** Cutaneous human papillomavirus infection, the EVER2 gene and incidence of squamous cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer* 2008, 122, 2377-2379.
26. **Lazarczyk M., Pons C., Mendoza J.A., Cassonnet P., Jacob Y., Favre M.:** Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J Exp Med* 2008, 205, 35-42.

Otrzymano: 9 IX 2013 r.

Zaakceptowano: 23 IX 2013 r.