

# Rola białek p63 w kancerogenezie oraz znaczenie ich ekspresji w diagnostyce nowotworów skóry i żeńskiego układu rozrodczego

The role of p63 proteins in tumorigenesis and the significance of their expression in the diagnosis of skin and female genital tract neoplasms

Kalina M. Wysocka-Dubielecka<sup>1</sup>, Sławomir Majewski<sup>2</sup>, Katarzyna Łoza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum Dermatologii Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2015, 102, 550–557

DOI: 10.5114/dr.2015.55706

## STRESZCZENIE

### SŁOWA KLUCZOWE:

p63, p53, kancerogeneza, onkogeny, immunohistochemia.

### KEY WORDS:

p63, p53, cancerogenesis, oncogenes, immunohistochemistry.

Proteiny p63 są homologami białka p53 i razem z p73 tworzą rodzinę białek p53, która obejmuje czynniki transkrypcyjne regulujące metabolizm, proliferację, różnicowanie, starzenie się i śmierć komórki. Białko p63 odgrywa znaczącą rolę w rozwoju i funkcjonowaniu naskórka i innych nabłonków płaskich oraz ma znaczenie w procesie kancerogenezy. p63 występuje w wielu izoformach zaliczanych do 2 głównych grup: TAp63 oraz ΔNp63. TAp63 są produkowane w bardzo małych stężeniach (z wyjątkiem oocytów). ΔNp63 stanowią dominującą izoformę i występują głównie w podstawnych komórkach nabłonkowych skóry, przydatków, piersi, prostaty i układu moczowego. W przeciwieństwie do TAp63, formy ΔN uznaje się za onkoproteiny. W żeńskim układzie rozrodczym p63 może mieć duże znaczenie w diagnostyce problematycznych raków, gdy rozpoznanie decyduje o dalszym postępowaniu terapeutycznym. Białka p63 biorą też udział w aktywacji transkrypcji późnych genów HPV podczas proliferacji i różnicowania komórek nabłonkowych. Proteiny p63 coraz częściej są wykorzystywane w diagnostyce nowotworów skóry, układu rozrodczego, sutka, głowy i szyi oraz płuc.

## ABSTRACT

p63 proteins are p53 homologs, and with p73 belong to the p53 family. These transcription factors regulate metabolism, proliferation, differentiation, aging and cell death. p63 is crucial for development and maintenance of squamous epithelium, and plays an important role in cancerogenesis. p63 exists in multiple isoforms belonging to 2 main groups: TAp63 and ΔNp63. TAp63 are expressed at very low levels (except for oocytes). ΔNp63 isoforms are predominant isoforms overexpressed in basal epithelial cells of skin, appendages, breast, prostate, and urinary tract. In contrast to TAp63, they are believed to act as oncoproteins. In the female genital tract p63 may be a very useful marker for distinguishing problematic cancers, when diagnosis determines the therapeutic management. It seems that p63 is necessary for activation of HPV late gene expression upon epithelial proliferation and differentiation. p63 is increasingly being taken into account in the diagnosis of epithelial tumors of skin, genital tract, breast, head, neck and lungs.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Kalina M. Wysocka-Dubielecka  
Centrum Dermatologii  
Międzyleski Szpital  
Specjalistyczny  
ul. Bursztynowa 2  
04-749 Warszawa  
tel.: +48 22 473 52 92  
e-mail:  
kalina.wysocka@gmail.com

## WPROWADZENIE

Proteiny p63 należą do rodziny białek p53. Białko p53 jest najważniejszym i najlepiej poznanym białkiem antyonkogennym. Chroni organizm przed uszkodzonymi lub zmutowanymi komórkami poprzez naprawę DNA lub indukcję apoptozy. Mutacje w jego genie *TP 53* (ang. *tumor protein*) są przyczyną znamiennej liczby ludzkich nowotworów i zazwyczaj korelują ze złym rokowaniem. Przeprowadzono wiele badań dotyczących jego funkcjonowania w nadziei na zwiększenie efektywności terapii przeciwnowotworowych.

Po wielu latach doświadczeń z p53 w późnych latach 90. ubiegłego wieku odkryto 2 kolejne homologiczne białka: p63 i p73, które zaliczono do jednej rodziny p53. Kodują je odpowiednio geny *TP63* i *TP73* [1, 2]. Ich produktami są czynniki transkrypcyjne wiążące się bezpośrednio z DNA lub oddziałujące na inne czynniki transkrypcyjne. Wspólną cechą białek z rodziny p53 jest regulacja metabolizmu, proliferacji, różnicowania, starzenia się i śmierci komórki w odpowiedzi na bodźce środowiskowe, takie jak uszkodzenie DNA, hipoksja, stres oksydacyjny i ekspozycja na kancerogeny. Białka te kontrolują ekspresję tysięcy genów zaangażowanych w regulację życia komórki [3].

## RODZINA P53

Rodzina p53 to bardzo stare ewolucyjnie proteiny obecne u zwierząt, począwszy od bezkręgowców, przy czym w starszych ewolucyjnie organizmach przypominają one bardziej p63 niż p53 [4].

Białka z rodziny p53 to jedne z najważniejszych antyonkogennych czynników transkrypcyjnych. Ulegają aktywacji pod wpływem zjawisk prokancerogennych (np. stresu oksydacyjnego, uszkodzenia DNA). Aktywowane p53 chronią komórkę przed transformacją nowotworową poprzez naprawę DNA, zatrzymanie cyklu komórkowego lub indukcję apoptozy. Ponadto p53 wpływają na metabolizm, dojrzewanie oraz starzenie się komórek. Mutacje w genie *TP53* oraz supresyjny wpływ różnych czynników na p53 przyczyniają się do rozwoju znaczącej liczby wszystkich typów nowotworów [5].

Pełnej długości białko p53 składa się z 6 domen:

- 2 domen aktywujących transkrypcję (ang. *transactivation domain* – TAD I i TAD II) znajdujących się na N-końcu łańcucha aminokwasowego,
- domeny bogatej w prolinę (ang. *prolin-rich domain* – PRD) – w połączeniu z TAD II istotnej dla aktywności apoptotycznej,
- domeny wiążącej DNA (ang. *DNA binding domain* – DBD) odpowiedzialnej za połączenie białka z odpowiednią sekwencją DNA,

- domeny warunkującej oligomeryzację białka (ang. *oligomerization domain* – OD),
- domeny regulującej wiązanie DNA przez domenę centralną, zlokalizowanej na C-końcu łańcucha białkowego (ang. *C-terminal regulatory domain* – CTD) (ryc. 1).

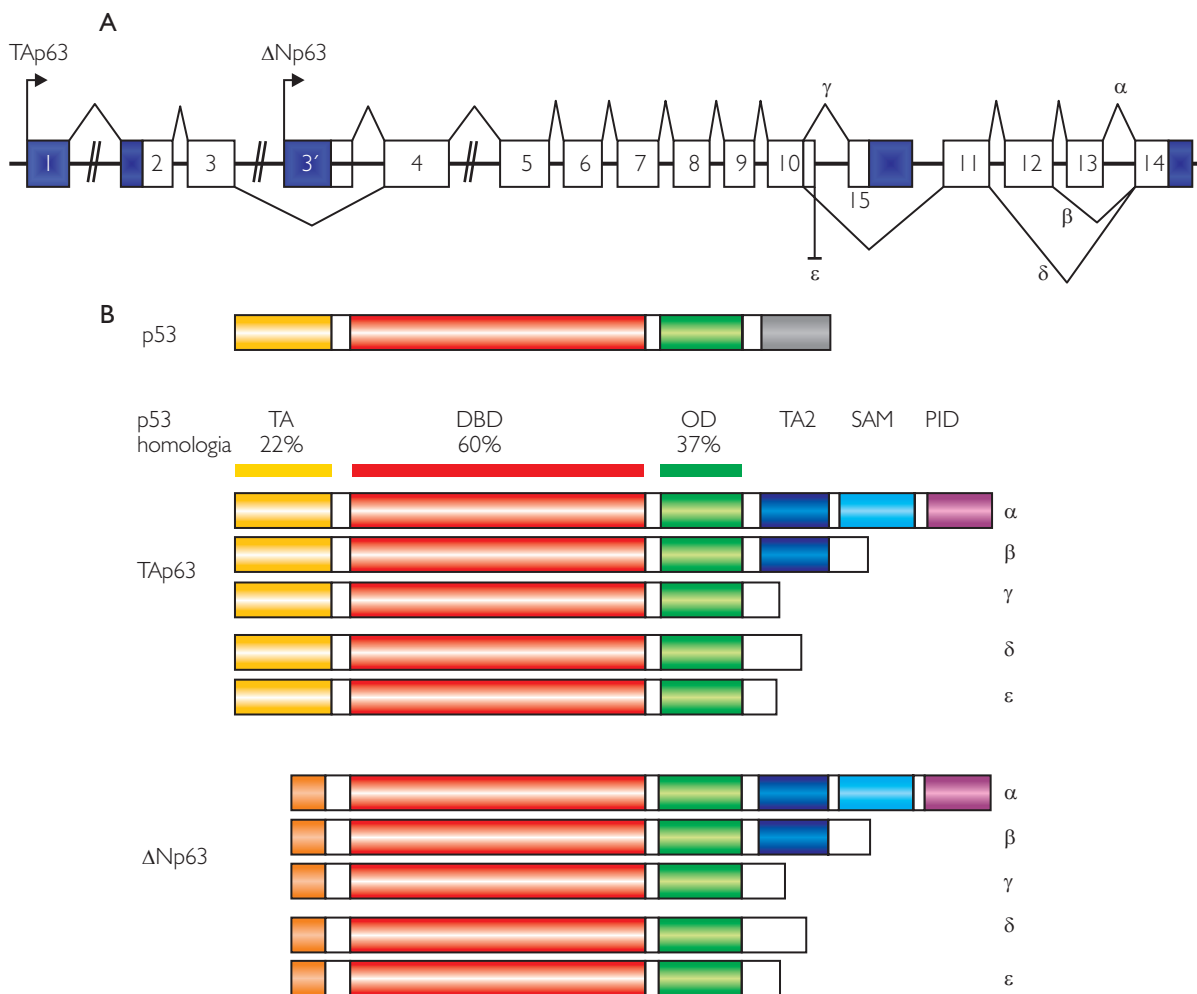
Obecnie wiadomo, że p53 występuje w licznych izoformach różniących się budową domen zlokalizowanych na C- i N-końcach łańcuchów białkowych, które pełnią różne funkcje oraz różnią się pod względem schematu ekspresji i wpływu na aktywność innych izoform białek z tej rodziny [6].

Białka p63 i p73 budową i funkcją przypominają białko p53. Łańcuchy aminokwasowe tych białek zawierają podobny rozkład domen jak p53, mogą ulegać oligomeryzacji, wiązać się bezpośrednio z DNA oraz aktywować geny reagujące z p53. Dzięki temu pośredniczą w reakcji organizmu na uszkodzenie DNA (zatrzymaniu cyklu komórkowego, starzeniu się komórki i apoptozie) [7].

Białko p73 jest niezbędne w rozwoju i różnicowaniu komórek układu nerwowego oraz reguluje nieswoistą odpowiedź immunologiczną. Budową bardzo przypomina p53. Jego najbardziej konserwatywna domena – domena wiążąca DNA – jest w 63% identyczna z p53 [8]. Białko p63 ma duże znaczenie dla rozwoju oraz funkcjonowania naskórka i nabłonków płaskich [9]. Kodujący je gen *TP63* znajduje się na chromosomie 3q27-29. W przeciwieństwie do genu *TP53* rzadko ulega mutacjom [9, 10]. Gen *TP63* koduje szereg kluczowych czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za:

- rozwój embrionalny,
- regenerację, proliferację i różnicowanie macierzystych komórek nabłonkowych,
- proces dojrzewania nabłonka płaskiego [11, 12].

Białko p63 reguluje rozwój nowych populacji komórek sutka, prostaty, szyjki macicy i wewnętrznego układu rozrodczego podczas embriogenezy oraz w życiu dojrzałym [13]. Poza tym białko to reguluje adhezję komórek poprzez wpływ na desmosomy [14]. Odgrywa również znaczącą rolę w procesie kancerogenezy i progresji nowotworów. Wydaje się, że pełni także istotną funkcję w zapobieganiu przerzutom nowotworowym i w odpowiedzi na chemioterapię [15, 16]. Myszy p63(-) są pozbawione naskórka, włosów, zębów, gruczołów sutkowych, łzowych i ślinowych oraz wykazują ciężkie anomalie rozwojowe kończyn [7]. Pojawiły się również doniesienia o funkcji p63 w trakcie aktywacji transkrypcji późnych genów HPV podczas proliferacji i różnicowania komórek nabłonkowych [17]. Białka p63 coraz częściej są brane pod uwagę w diagnostyce nowotworów nabłonkowych skóry, układu rozrodczego, sutka, głowy i szyi oraz płuc.



Rycina 1. Budowa genu TP63, białka p53 i izoform białka p63 [3]  
 Figure 1. The structure of TP63 gene, p53 and isoforms of p63 [3]

A – gen TP63, B – homologia białek p53 i p63, izoformy p63, TA – N-końcowa domena transaktywacyjna TAD I, DBD – domena wiążąca DNA, OD – domeny warunkujące oligomeryzację białka, TA2 – C-końcowa domena transaktywacyjna TAD II, SAM (sterile alpha motif) – odpowiada za interakcje z innymi białkami, PID (post inhibitory domain) – wiąże się z TAD I izoform TAp63, reguluje ich aktywność.

## POLIMORFIZM BIAŁEK P63 I ICH FUNKCJE BIOLOGICZNE

Pełnej długości białko p63 składa się z 6 domen przypominających budowę p53 (ryc. 1). Począwszy od N-końca łańcucha białkowego, tworzą je następujące elementy:

- TAD I (ang. *transactivation domain*) – domena aktywująca transkrypcję,
- DBD (ang. *DNA binding domain*) – domena wiążąca DNA, odpowiedzialna za połączenie białka z odpowiednią sekwencją DNA,
- OD (ang. *oligomerization domain*) – domena warunkująca oligomeryzację białka,
- TAD II – druga domena transaktywacyjna,
- SAM (ang. *sterile alpha motif*) – domena nieobecna w p53, odpowiedzialna za interakcje między czynnikami transkrypcyjnymi posiadającymi domenę SAM,

- PID (ang. *post inhibitory domain*) – domena regulująca aktywność izoform TAp63 poprzez wiązanie się z ich domeną TAD I, co skutkuje zahamowaniem procesu transaktywacji.

Domeny TAD, DBD i OD są odpowiednio w 22%, 60% i 37% homologiczne z p53 [3]. Białko p63, podobnie jak p53 i p73, występuje w wielu izoformach. Gen TP63 poprzez alternatywny *splicing* i różną inicjację transkrypcji koduje przynajmniej 10 polimorficznych białek zaliczanych do 2 głównych grup: TAp63 oraz ΔNp63, różniących się budową N-końca łańcucha białkowego [18, 19]. Transkrypcja od 5'-końcowego promotora skutkuje powstaniem form TA p63 zawierających domenę transaktywacyjną I, natomiast rozpoczęcie transkrypcji od 3'-końcowego promotora daje początek formom ΔN białka pozbawionym TAD I. Ponadto pod wpływem alternatywnego *splicing*u powstają proteiny różniące się C-końcowymi aminokwasami, dlatego wyodrębnia się minimum 5 typów

Tabela 1. Funkcje biologiczne izoform p63

Table 1. Biological function of p63 isoforms

TAp63	ΔNp63
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zawiera domenę transaktywacyjną TAD I</li> <li>• antyonkogen – funkcja homologiczna z p53</li> <li>• duże stężenie w oocytach, małe stężenie w komórkach nabłonka, szybko ulega degradacji</li> <li>• powoduje zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak domeny transaktywacyjnej TAD I</li> <li>• onkogen – hamuje p53 i TAp63</li> <li>• dominująca izoforma p63, duże stężenie w komórkach nabłonka</li> <li>• pobudza proliferację i kancerogenezę (pod wpływem określonych czynników)</li> </ul>

W zależności od czynników środowiskowych TAp63 i ΔN działają synergistycznie lub antagonistycznie na funkcjonowanie komórki.

TAp63 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) oraz ΔNp63 ( $\alpha$ – $\epsilon$ ) [20–22] (ryc. 1). Białka TA i ΔN różnią się pod względem rozmieszczenia i funkcji w tkankach. Ponadto stres genotoksyczny może zmieniać względny stosunek poziomu białek ΔN do TA i co za tym idzie – wpływać na odpowiedź komórek na swoiste bodźce stresowe [19].

TAp63 są produkowane w bardzo małych, ledwie wykrywalnych stężeniach (z wyjątkiem oocytów) i są bardzo nietrwałe [23, 24]. Dzięki TAD pełnią homologiczne funkcje do p53 – zahamowania cyklu komórkowego i indukcję apoptozy. Myszy TAp63(-) bardzo łatwo zapadają na nowotwory i często obserwuje się u nich przerzuty [25, 26]. Ponadto cechuje je przedwczesne starzenie, skrócona długość życia, zwiększona otyłość, insulinooporność i nietolerancja glukozy [27].

ΔNp63, zwłaszcza ΔNp63 $\alpha$ , są dominującą izoformą białka p63. Występują głównie w ektodermalnym listku zarodkowym oraz w podstawnych komórkach nabłonkowych skóry i przydatków, piersi, prostaty oraz układu moczowego [19, 28]. W przeciwieństwie do TAp63, formy ΔN są uznawane za onkogeny [29–31]. Hamują p53, TAp63 i TAp73 poprzez tworzenie kompleksów lub kompetencyjne wiązanie z docelowymi dla p53 receptorami. Pod wpływem określonych czynników mogą sprzyjać proliferacji i kancerogenezie [21, 32–34].

Uważa się, że obie izoformy p63 są zaangażowane w powstawanie i progresję nowotworów. Ponadto prawdopodobnie obie hamują powstawanie przerzutów, ale za pośrednictwem innych mechanizmów działania. W zależności od bodźców środowiskowych TAp63 i ΔNp63 działają antagonistycznie bądź synergistycznie na różne funkcje komórki [3] (tab. 1).

Rola p63 w kancerogenezie, w tym w powstawaniu nowotworów skóry, nadal jest nieznaną. W licznych badaniach stwierdzono ścisłą korelację między procesami różnicowania i dojrzewania komórek a rozwojem guzów, jak również potwierdzono ich decydującą rolę w naprawie DNA, zatrzymaniu cyklu komórkowego i apoptozie. Mimo to dokładna rola p63 w rozwoju raków pozostaje zagadką. Istnieje kilka hipotez wyjaśniających funkcję p63 w transformacji nowotworowej, m.in. poprzez blokowanie p53 lub procesy transaktywacji mediowane przez TAp63 [35].

## EKSPRESJA I PRZYDATNOŚĆ DIAGNOSTYCZNA P63 W NOWOTWORACH SKÓRY

Wydaje się, że p63 odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu i rozwoju naskórka, natomiast utrzymanie się jego ekspresji obserwuje się w transformacji nowotworowej nabłonka płaskiego i przejściowego [36] (w komórkach ektodermalnych przeważa izoforma ΔNp63). Nie wykazano korelacji pomiędzy ekspresją p53 i p63, co sugeruje ich niezależną funkcję w procesie kancerogenezy w obrębie skóry [37].

W badaniu przeprowadzonym w 2008 roku oceniono ekspresję p63 w najczęściej występujących nowotworach skóry w celu określenia jego przydatności diagnostycznej [37]. W badaniach immunohistochemicznych największą ekspresję p63 obserwowano w zdrowej skórze, następnie malejąco w: chorobie Bowena, rogowaceniu słonecznym (ang. *actinic keratosis* – AK), raku podstawnokomórkowym (ang. *basal cell carcinoma* – BCC), kolczystokomórkowym (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC), rogowiatku kolczystokomórkowym (ang. *keratoacanthoma*), natomiast nie uwidoczono w czerniaku (ang. *malignant melanoma* – MM) i chorobie Pageta (ang. *Paget's disease* – PD). Wydaje się więc, że p63 nie ma zastosowania w odróżnieniu zdrowych tkanek od nowotworowych w wątpliwych przypadkach, nie wydaje się też przydatne w ocenie zróżnicowania guzów skóry. Może natomiast odgrywać znaczącą rolę w rozpoznawaniu MM i PD, w których nie stwierdza się jego ekspresji [37]. Ponieważ p63 ulega ekspresji w rakach wywodzących się z przydatków, jego oznaczenie może się okazać również bardzo przydatne w odróżnianiu ich od przerzutowych gruczolaków, w których nie obserwuje się ekspresji tego białka [38, 39]. Białko p63 jest także wyznacznikiem pochodzenia płaskonabłonkowego nowotworów, co ma znaczenie w różnicowaniu przerzutów nowotworowych pochodzenia nabłonkowego [40]. Ponadto sugeruje się, że p63 powinno zostać uznane za fenotypowy marker SCC [37, 41]. Białko to coraz częściej jest wykorzystywane do oceny stopnia zaawansowania guzów skóry i rokowania. Jego ekspresja w rakach komórek Merkla jest niezależnym

czynnikiem w ocenie agresywności guzów zlokalizowanych (stadium I-II) [42].

### EKSPRESJA I PRZYDATNOŚĆ DIAGNOSTYCZNA P63 W NOWOTWORACH ŻEŃSKIEGO UKŁADU ROZRODCZEGO

W żeńskim układzie rozrodczym ekspresję p63 obserwuje się w dojrzałym nabłonku płaskim szyjki macicy, pochwy i sromu oraz w oocytach [43, 44]. W obrębie szyjki macicy p63 wykrywa się również w ogniskach niedojrzałej metaplastyki płaskonabłonkowej i zmianach atroficznych nabłonka płaskiego oraz w warstwie podstawnej nabłonka walcowatego w strefie transformacji. P63+ komórki rozsiane w zdrowym endometrium to prawdopodobnie podstawne komórki rezerwowe lub komórki macierzyste potencjalnie zdolne ulegać różnym typom metaplastyki. W jajnikach i nabłonku jajowodów komórki p63+ to prawdopodobnie ogniska nabłonka przejściowego, często obserwowane w tych narządach [43, 45].

Hiperplazja mikrogruczołowa szyjki macicy to stosunkowo często spotykana łagodna zmiana, związana zwykle ze stosowaniem leków antykoncepcyjnych lub ciążą [46]. W badaniu immunohistochemicznym widoczny jest charakterystyczny wzór świecenia p63 w obrębie komórek rezerwowych, który może być przydatny w różnicowaniu hiperplazji mikrogruczołowej szyjki macicy z rakiem endometrialnym [47]. Ograniczeniem metody jest sporadyczna obecność komórek p63+ w ogniskach metaplastycznych nowotworu [45].

Istnieje tylko kilka doniesień na temat ekspresji p63 w stanach przedrakowych szyjki macicy. Śród-nabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia* – CIN) to zmiana dynamiczna ze skłonnością do regresji lub progresji. Dlatego tak ważna jest ocena prawdopodobieństwa przemiany w komórki rakowe. Wydaje się, że w CIN I p63 obecne jest głównie w komórkach warstwy bazalnej i parabazalnej, natomiast w CIN II i CIN III komórki p63+ rozproszone są w środkowych i wyższych piętrach nabłonka. W obrębie raka gruczołowego *in situ* przeważnie nie obserwowano obecności p63 [43, 48]. Oznaczenie p63 może być szczególnie przydatne u pacjentek z wymazami cytologicznymi typu ASC-US (atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieznanym znaczeniu diagnostycznym), związanych z wyższym ryzykiem rozwoju raka i zmian wewnątrz-nabłonkowych wysokiego stopnia (CINII/III) [49]. Wykazano, że duża ekspresja p63 w przypadkach ASC-US była związana z wyższym ryzykiem progresji do HSIL (CINII/III), niezależnie od obecności HPV [50].

Nowotwory szyjki macicy to przede wszystkim raki płaskonabłonkowe, głównie nierogowaciejące. Znacznie rzadziej obserwuje się gruczolakoraki, mieszane raki płaskonabłonkowo-gruczołowe oraz raki niezróżnicowane [51]. Oznaczenie ekspresji p63 może być przydatne w rozpoznawaniu raków pochodzenia płaskonabłonkowego. Odróżnienie drobno-komórkowego raka neuroendokrynnego od drobno-komórkowego raka płaskonabłonkowego wyłącznie na podstawie morfologii zmian bywa niemożliwe, podobnie jak odróżnienie wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego od nisko zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego [52]. Właściwe rozpoznanie ma ogromne znaczenie ze względu na postępowanie terapeutyczne pierwszego rzutu oraz terapię adiuwantową. Oznaczenie ekspresji p63 może być również stosowane w różnicowaniu nisko zróżnicowanych raków płaskonabłonkowych i raków gruczołowych [53]. P63 jest również obecne w patologicznych zmianach endometrium zawierających utkanie płaskonabłonkowe, takich jak hiperplazja czy endometrialne raki gruczołowe [43].

Oznaczenie p63 może być przydatne w diagnozowaniu przerzutowych guzów jajnika, przede wszystkim tych wywodzących się z nabłonka przejściowego: łagodnych, granicznych i złośliwych guzów Brennera (nowotwór nabłonkowo-podścieliskowy jajnika) oraz raków przejściowokomórkowych [54]. W praktyce obecność p63 byłaby przydatna w różnicowaniu guzów Brennera (p63+) od guzów, które go imitują (p63-), oraz pierwotnych raków jajnika przejściowokomórkowych (p63-) od guzów przerzutowych z układu moczowego (p63+) [43, 55].

### ZWIĄZEK P63 Z INFЕКCJĄ HPV

Cykl życiowy wirusów HPV jest nierozdzielnie związany z procesem proliferacji i różnicowania komórek nabłonkowych [56]. Poprzez mikrourazy HPV zakażają komórki warstwy podstawnej nabłonka, gdzie ekspresji ulegają tylko geny wczesne wirusa (pełniące funkcje transformujące i regulacyjne). W wyniku podziału zakażonej komórki podstawnej jedna z komórek potomnych zaczyna się różnicować, co daje początek produktywniej fazie cyklu wirusowego, czyli amplifikacji wirusowego DNA i ekspresji genów późnych (kodujących białka strukturalne wirusa i białka kapsydu). Całe wirony HPV obserwuje się w najwyższych warstwach naskórka, złożonych z dojrzałych, nieulegających podziałom, złuszczać się komórek nabłonka lub keratynocytów [57–59]. Późna faza cyklu życiowego HPV jest więc ściśle powiązana z procesem różnicowania zainfekowanej komórki, a co za tym idzie – z regulatorami cyklu komórkowego. W prawidłowym naskórku w miarę dojrzewania komórek znacząco zmniejsza

się ilość p63, aż do poziomów prawie nieoznaczalnych w jego najwyższych partiach. Ostatnie badania dowodzą, że w komórkach zakażonych HPV ekspresja p63 również się obniża, ale w znacznie mniejszym stopniu, co sugeruje, że retencja p63 jest niezbędna do aktywacji promotora genów późnych i amplifikacji wirusowego DNA. Ponadto wydaje się, że utrata p63 w zakażonych komórkach skutkuje zahamowaniem amplifikacji wirusowego DNA i ekspresji genów późnych HPV [60].

## PODSUMOWANIE

Wysoki poziom ekspresji p63 obserwuje się w komórkach podstawnych nabłonków wielowarstwowych wielu różnych tkanek, gdzie ma początek rozwój wiele nowotworów [35]. Liczne badania nad białkami p63 wykazują ich ważną rolę w procesach rozwoju oraz kancerogenezy [61], jednak nie udało się określić znaczenia p63 w powstawaniu komórek nowotworowych. Sugeruje się, że dysregulacja ekspresji p63 wiąże się z amplifikacją jego *locus* 3q27-28, co często zachodzi w ludzkich rakach nabłonkowych [62].

Białka p63 zaczynają odgrywać coraz większą rolę w diagnostyce, ocenie stopnia zaawansowania nowotworów oraz w przewidywaniu odpowiedzi na ich leczenie i rokowanie. Stwierdzono, że p63 jest użytecznym markerem w różnicowaniu pagetoidalnego raka kolczystokomórkowego *in situ* od pozasutkowej choroby Pageta [63]. Wydaje się, że p63 pełni istotną funkcję w rozwoju i progresji raka endometrium w stopniu zaawansowania I/II [64]. W SCC szyjki macicy duża ekspresja p63 łączy się z niską przeżywalnością i częstą miejscową wznową [65], natomiast w raku pęcherza moczowego utrata ekspresji p63 koreluje ze złym rokowaniem [66]. Wykazano również, że TAp63 gromadzi się w komórkach pod wpływem zewnętrznych bodźców, takich jak aktynowymocyna D, bleomycyna, promieniowanie ultrafioletowe [66]. Dowiedziono, że zależne od  $\Delta Np63\alpha$  mikroRNA modulują oporność SCC na cisplatynę [51]. Z białkami p63 wiąże się również duża nadzieję w związku z ich funkcją hamowania przerzutów nowotworowych, co otwiera nowe drogi dla rozwoju terapii nowotworów [3].

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Levrero M., De Laurenzi V., Costanzo A., Sabatini S., Gong J., Wang Y.J. i inni: The p53/p63/p73 family of transcription factors: overlapping and distinct functions. *J Cell Sci* 2000, 113, 1661-1670.
- Candi E., Agostini M., Melino G., Bernassola F.: How the TP53 family proteins TP63 and TP73 contribute to tumorigenesis: regulators and effectors. *Hum Mutat* 2014, 35, 702-714.
- Bergholtz J., Xiao Z.X.: Role of p63 development, tumorigenesis and cancer progression. *Cancer Microenviron* 2012, 5, 311-322.
- Yang A., Schweitzer R., Sun D., Kaghad M., Walker N., Bronson R.T. i inni: p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 1999, 398, 714-718.
- Meek D.W.: Regulation of the p53 response and its relationship to cancer. *Biochem J* 2015, 469, 325-346.
- Khoury M.P., Bourdon J.C.: p53 isoforms: an intracellular microprocessor? *Genes Cancer* 2011, 2, 453-465.
- Dötsch V., Bernassola F., Coutandin D., Candi E., Melino G.: p63 and p73, the ancestors of p53. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010, 2, a004887.
- Zawadzka-Pankau J., Maleńczyk K., Sznarkowska A.: The structure and cellular regulation of p73: their implication in anticancer therapy. *Post Hig Med Dosw* 2010, 64, 78-86.
- Tomkova K., Tomka M., Zajac V.: Contribution of p53, p63, and p73 to the developmental diseases and cancer. *Neoplasma* 2008, 55, 177-181.
- Trink B., Okami K., Wu L., Sriuranpong V., Jen J., Sidransky D.: A new human p53 homologue. *Nat Med* 1998, 4, 747-748.
- Melino G.: p63 is a suppressor of tumorigenesis and metastasis interacting with mutant p53. *Cell Death Differ* 2011, 18, 1487-1499.
- Candi E., Declercq W.: p63, a story of mice and men. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 1196-1207.
- Crum C.P., McKeon F.D.: p63 in epithelial survival, germ cell surveillance, and neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2010, 5, 349-371.
- Orzol P., Nekulova M., Vojtesek B., Holcakova J.: P63 – an important player in epidermal and tumor development. *Klin Onkol* 2012, 25 (Suppl. 2) S11-5.
- Wu J., Liang S., Bergholz J., He H., Walsh E.M., Zhang Y. i inni:  $\Delta Np63\alpha$  activates CD82 metastasis suppressor to inhibit cancer cell invasion. *Cell Death Dis* 2014, 5, e1280.
- Allocati N., Di Ilio C., De Laurenzi V.: p63/p73 in the control of cell cycle and cell death. *Exp Cell Res* 2012, 318, 1285-1290.
- Mighty K.K., Laimonis L.A.: p63 is necessary for the activation of human papillomavirus late viral function. *J Virol* 2011, 85, 8863-8869.
- Mangiulli M., Valletti A., Caratozzolo M.F., Tullo A., Sbisà E., Pesole G. i inni: Identification and functional characterization of two new transcriptional variants of the human p63 gene. *Nucleic Acids Res* 2009, 37, 6092-6104.
- Monti P., Ciribilli Y., Bisio A., Foggetti G., Raimondi I., Campomenosi P. i inni:  $\Delta Np63\alpha$  and TA-P63 $\alpha$  exhibit intrinsic differences in transactivation specificities that depend on distinct features of DNA target sites. *Oncotarget* 2014, 5, 2116-2130.
- Li C., Xiao Z.X.: Regulation of p63 protein stability via ubiquitin-proteasome pathway. *Biomed Res Int* 2014, 175721, doi: 10.1155/2014/175721.
- Yang A., Kaghad M., Wang Y., Gillet E., Fleming M.D., Dötsch V. i inni: p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell* 1998, 3, 305-316.
- Murray-Zmijewski F., Lane D.P., Bourdon J.C.: p53/p63/p73 isoforms: an orchestra of isoforms to harmonise cell differentiation and response to stress. *Cell Death Differ* 2006, 6, 962-972.

23. Paris M., Rouleau M., Pucéat M., Aberdam D.: Regulation of skin aging and heart development by TAp63. *Cell Death Differ* 2012, 2, 186-193.
24. Ying H., Chang D.L.F., Zheng H., McKeon F., Xiao Z.X.J.: DNA-binding and transactivation activities are essential for TAp63 protein degradation. *Mol Cell Biol* 2005, 14, 6154-6164.
25. Guo X., Keyes W.M., Papazoglu C., Zuber J., Li W., Lowe S.W. i inni: TAp63 induces senescence and suppresses tumorigenesis in vivo. *Nat Cell Biol* 2009, 12, 1451-1457.
26. Su X., Chakravarti D., Cho M.S., Liu L., Gi Y.J., Leung M.L. i inni: TAp63 suppresses metastasis through coordinate regulation of dicer and miRNAs. *Nature* 2010, 7318, 986-990.
27. Su X., Chakravarti Y.J., Gi D., Chan I.L., Zhang A., Xia X. i inni: TAp63 is a master transcriptional regulator of lipid and glucose metabolism. *Cell Metabol* 2012, 16, 511-525.
28. Rossi M., Aqeilan R.I., Neale M., Candi E., Salomoni P., Knight R.A. i inni: The E3 ubiquitin ligase itch controls the protein stability of p63. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 34, 12753-12758.
29. Irvin M.S., Kaelin Jr W.G.: Role of the newer p53 family proteins in malignancy. *Apoptosis* 2001, 6, 17-29.
30. Yang A., Kaghad M., Wang Y., Gillett E., Fleming M.D., Dotsch V. i inni: p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell* 1998, 2, 305-316.
31. Senoo M., Pinto F., Crum C.P., McKeon F.: p63 is essential for the proliferative potential of stem cells in stratified epithelia. *Cell* 2007, 3, 523-536.
32. Wu G., Nomoto S., Hoque M.O.: deltaNp63alpha and TAp63alpha regulate transcription of genes with distinct biological functions in cancer and development. *Cancer Res* 2003, 10, 2351-2357.
33. Westfall M.D., Mays D.J., Sniezek J.C., Pietenpol J.A.: The deltaNp63alpha phosphoprotein binds the p21 and 14-3-3 $\sigma$  promoters in vivo and has transcriptional repressor activity that is reduced by Hay-Wells syndrome-derived mutations. *Mol Cell Biol* 2003, 7, 2264-2276.
34. Ratovitski E.A., Patturajan M., Hibi K., Trink B., Yamaguchi K., Sidransky D.: p53 associates with and targets deltaNp63 into a protein degradation pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 4, 1817-1822.
35. Yao J.Y., Chen J.K.: Roles of p63 in epidermal development and tumorigenesis. *Biomed J* 2012, 35, 457-463.
36. Di Como C.J., Urist M.J., Babayan I., Drobnjak M., Hedvat C.V., Teruya-Feldstein J. i inni: p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clin Cancer Res* 2002, 8, 494-501.
37. Sakiz D., Turkmenoglu T.T., Kabukcuoglu F.: The expression of p63 and p53 in keratoacanthoma and intraepidermal and invasive neoplasms of the skin. *Pathol Res Pract* 2009, 205, 589-594.
38. Qureshi H.S., Ormsby A.H., Lee M.W., Zarbo R.J., Ma C.K.: The diagnostic utility of p63, CK5/6, CK 7, and CK 20 in distinguishing primary cutaneous adnexal neoplasms from metastatic carcinomas. *J Cutan Pathol* 2004, 31, 145-152.
39. Ivan D., Hafeez Diwan A., Prieto V.G.: Expression of p63 in primary cutaneous adnexal neoplasms and adenocarcinoma metastatic to the skin. *Mod Pathol* 2005, 18, 137-142.
40. Sanders D.S.A., Carr R.A.: The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of common epithelial tumors of the skin. *Curr Diag Pathol* 2007, 13, 237-251.
41. Geddert H., Kiel S., Heep H.J., Gabbert H.E., Sarbia M.: The role of p63 and deltaNp63 (p40) protein expression and gene amplification in esophageal carcinogenesis. *Hum Pathol* 2003, 34, 850-856.
42. Asioli S., Righi A., de Biase D., Morandi L., Caliendo V., Picciotto F. i inni: Expression of p63 is the sole independent marker of aggressiveness in localised (stage I-II) Merkel cell carcinomas. *Mod Pathol* 2011, 24, 1451-1461.
43. Houghton O., McCluggage W.G.: The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract. *Adv Anat Pathol* 2009, 16, 316-321.
44. Kurita T., Cunha G.R., Robboy S.J., Mills A.A., Medina R.T.: Differential expression of p63 isoforms in female reproductive organs. *Mech Dev* 2005, 122, 1043-1055.
45. O'Connell J.T., Mutter G.L., Cviko A., Nucci M., Quade B.J., Kozakewich H.P. i inni: Identification of basal/reserve cell immunophenotype in benign and neoplastic endometrium: a study with the p53 homologue p63. *Gynecol Oncol* 2001, 80, 30-36.
46. Daniele E., Nuara R., Morello V., Nagar C., Tralongo V., Tomasino R.M.: Micro-glandular hyperplasia of the uterine cervix. Histo-cytopathological evaluation, differential diagnosis and review of literature. *Pathologica* 1993, 85, 607-635.
47. Qiu W., Mittal K.: Comparison of morphologic and immunohistochemical features of cervical microglandular hyperplasia with low-grade mucinous adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2003, 22, 261-265.
48. Quade B.J., Yang A., Wang Y., Sun D., Park J., Sheets E.E.: Expression of the p53 homologue in early cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001, 80, 24-29.
49. Cheung A.N., Szeto E.F., Ng K.M., Fong K.W., Yeung A.C., Tsun O.K.: Atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears: follow-up study of an Asian screening population. *Cancer* 2004, 102, 74-80.
50. Cheung A.N., Tsun K.L., Ng K.M., Szeto E., Siu M.K., Wong E.S. i inni: P63A4 and TAp73 immunocytochemistry in liquid-based cervical cytology - potential biomarkers for diagnosis and progress prediction of cervical neoplasia. *Mod Pathol* 2010, 23, 559-566.
51. Kordek R., Jassem J., Jeziorski A., Komafel J., Krzakowski M., Pawłega J.: *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy.* VM Media, Gdańsk, 2007.
52. Gilks C.B., Young R.H., Grsell D.J., Clement P.B.: Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1997, 21, 905-914.
53. Lin Z., Liu M., Li Z., Kim C., Lee E., Kim I.: DeltaNp63 protein expression in uterine cervical and endometrial cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006, 132, 811-816.
54. Liao X.Y., Xue W.C., Shen D.H., Ngan H.Y., Siu M.K., Cheung A.N.: p63 expression in ovarian tumors: a marker for Brenner tumors but not for transitional cell carcinomas. *Histopathology* 2007, 51, 477-483.
55. Kalebi A., Hale M.: p63 expression in ovarian tumors: immunopositivity in metastatic transitional cell carcinoma of the ovary. *Histopathology* 2008, 53, 228.
56. Moody C.A., Laimins L.A.: Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev* 2010, 10, 550-560.
57. Grassmann K., Rapp B., Maschek H., Petry K.U., Iftner T.: Identification of a differentiation-inducible promoter in the E7 open reading frame of human papillomavirus type 16 (HPV-16) in raft cultures of a new cell line containing high copy numbers of episomal HPV-16 DNA. *J Virol* 1996, 70, 339-349.
58. Hummel M., Hudson J.B., Laimins L.A.: Differentiation-induced and constitutive transcription of human papillomavirus type 31b in cell lines containing viral episomes. *J Virol* 1992, 66, 6070-6080.
59. Majewski S., Sikorski M.: *Szczepienia przeciwko HPV. Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV.* Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006.

60. **Yao J.Y., Chen J.K.:** p63 is necessary for the activation of human papilloma virus late viral functions upon epithelial differentiation. *J Virol* 2011, 85, 8863-8869.
61. **Zaika A.I., El-Rifai W.:** The role of p53 protein family in gastrointestinal malignancies. *Cell Death Differ* 2006, 13, 935-940.
62. **Westfall M.D., Pietenpol J.A.:** p63: molecular complexity in development and cancer. *Carcinogenesis* 2004, 25, 857-864.
63. **Chang J., Prieto V.G., Sanguenza M., Plaza J.A.:** Diagnostic utility of p63 expression in the differential diagnosis of pagetoid squamous cell carcinoma in situ and extramammary Paget disease: a histopatologic study of 70 cases. *Am J Dermatopathol* 2014, 36, 49-53.
64. **Vakonaki E., Soultzis N., Sifakis S., Papadogianni D., Koutroulakis D., Spandidos D.A.:** Overexpression and ratio disruption of deltaNp63 and TAp63 isoform equilibrium in endometrial adenocarcinoma: correlation with obesity, menopause, and grade I/II tumors. *J Cancer Res Clin* 2012, 138, 1271-1278.
65. **Cho N.H., Kim Y.B., Park T.K., Kim G.E., Park K., Song K.J.:** P63 and EGFR as prognostic predictors in stage IIB radiation-treated cervical squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003, 91, 346-353.
66. **Koga F., Kawakami S., Fujii Y., Saito K., Ohtsuka Y., Iwai A. i inni:** Impaired p63 expression associates with poor prognosis and uroplakin III expression in invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res* 2003, 9, 5501-5507.

**Otrzymano:** 27 III 2015 r.

**Zaakceptowano:** 28 IX 2015 r.