

Ekspresja białka Ki-67 i β -kateniny w powierzchniowej i guzkowej odmianie raka podstawnocomórkowego

Expression of Ki-67 and β -catenine in nodular and superficial form of basal cell carcinoma

Cezary Jochymowski¹, Aleksandra Lesiak², Małgorzata Słowik-Rylska², Wojciech Kozłowski¹, Anna Sysa-Jędrzejowska², Michał Rogowski-Tylman², Joanna Narbutt²

¹Zakład Patomorfologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozłowski

²Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 6: 269–275

Streszczenie

Wprowadzenie: Raki podstawnocomórkowe (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) są najczęstszymi nowotworami skóry u ludzi rasy białej. Zwiększająca się liczba zachorowań na BCC powoduje rozwój badań nad ich patogenezą, a także opracowywanie nowych metod terapeutycznych. Dysregulacja ekspresji białek cyklu komórkowego oraz zaburzenie procesów adhezji komórkowej stanowi istotny element w procesie skórnej kancerogenezy. Do najczęściej występujących odmian BCC należą odmiany powierzchniowa (pBCC) i guzkowa (gBCC), które różnią się: morfologią zmian skórnych, lokalizacją wykwitów, obrazem histopatologicznym oraz nawrotowością.

Cel: Ocena ekspresji antygenu Ki-67 i międzykomórkowego czynnika adhezyjnego β -kateniny w odmianie powierzchniowej i guzkowej BCC.

Materiał i metody: Materiał badawczy stanowiły 22 osoby rasy kaukaskiej, u których badaniem histopatologicznym rozpoznano postać powierzchniową (grupa 1, n=11) bądź guzkową (grupa 2, n=11) BCC. We wszystkich wycinkach skóry określano średnią liczbę komórek wykazujących ekspresję antygenu Ki-67 oraz β -kateniny (metoda immunohistochemiczna). Wycinki skóry pobrane od 4 zdrowych ochotników stanowiły grupę kontrolną.

Wyniki: Analizując liczbę komórek Ki-67 (+), wykazano istotnie wyższą ich wartość w wycinkach pobranych z pBCC i gBCC w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,0001$ dla obu porównań). Stwierdzono istotnie statystycznie mniejszą liczbę komórek wykazujących ekspresję β -kateniny w grupie pBCC i gBCC w porównaniu z grupą kontrolną ($p > 0,05$). Nie odnotowano różnic między ekspresją białka Ki-67 i β -kateniny a typem histopatologicznym BCC ($p > 0,05$ dla obu porównań).

Wnioski: Uzyskane wyniki wskazują, że obserwowana dysregulacja ekspresji białka Ki-67 i β -kateniny w odmianie powierzchniowej i guzkowej BCC przemawia za jej rolą w patogenezie tego nowotworu skóry. Brak różnic w ekspresji analizowanych białek w obu typach histopatologicznych nie pozwala jednak na uznanie ich za molekularne markery różnicujące te odmiany BCC.

Słowa kluczowe: rak podstawnocomórkowy (BCC), postaci kliniczne BCC, Ki-67, β -katenina, patogenezą.

Abstract

Introduction: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common form of skin cancer in white populations. Growing BCC incidence results in numerous studies on its pathogenesis and treatment. Exposure to ultraviolet radiation leading to dysregulation of cell-cycle-related proteins and intracellular adhesion molecules expression plays a key role in skin carcinogenesis development. BCCs are divided into subtypes, depending on their clinical picture, localization, histology and recurrences. The main groups are superficial (sBCC) and nodular (nBCC) ones.

Aim: To determine Ki-67 antigen and β -catenine expression in superficial and nodular form of BCC.

Material and methods: The study group consisted of 22 Caucasians with histologically confirmed superficial (group 1, n=11) or nodular (group 2, n=11) BCC form. In all BCC specimens the mean number of Ki-67 and β -catenine (+) cells

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Joanna Narbutt, Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel./faks +48 42 686 79 81/+48 42 688 45 65, e-mail: joanna.narbutt@onet.pl

was counted (immunohistochemistry). Additionally, 4 skin samples taken from healthy volunteers served as controls (group 3).

Results: The mean number of Ki-67 (+) cells was significantly higher both in sBCC and nBCC when compared to the control group ($p < 0.001$ for both comparisons). β -catenine (+) cell count was significantly lower in sBCC and nBCC than in the control group ($p < 0.05$ for both comparisons). No significant differences were found in expression of analyzed proteins between the two histological BCC subtypes ($p > 0.05$ for both comparisons).

Conclusions: The obtained results indicated that observed dysregulation of Ki-67 and β -catenine expression in BCC may be involved in its pathogenesis. The lack of differences in their expression between the two BCC forms eliminated them as molecular biomarkers for differentiation of these BCC subtypes.

Key words: basal cell carcinoma (BCC), clinical subtypes of BCC, Ki-67, β -catenine, pathogenesis.

Do niemelanocytowych nowotworów skóry (ang. *non-melanoma skin cancers* – NMSC) zalicza się raki podstawonokomórkowe (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) i kolczystokomórkowe (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) skóry [1, 2]. Niemelanocytowe nowotwory skóry są najczęstszymi nowotworami skóry ludzi rasy białej z I–III fototypem skóry. Obecnie wyróżnia się 6 fototypów skóry (I–VI) ocenianych wg skali Fitzpatricka [3] opartych na szczegółowo przeprowadzonym wywiadzie, na podstawie którego określa się indywidualną reakcję na światło słoneczne w pierwszej w danym roku 30-minutowej ekspozycji w słoneczny dzień w godzinach południowych (tab. 1). Powszechnie uznaje się, że u osób z niskim fototypem skóry częściej rozwija się NMSC [4, 5]. Częstość ich występowania w rasie kaukaskiej ocenia się na 19 razy większą niż u ludzi rasy czarnej [6, 7]. Zwiększająca się liczba zachorowań na NMSC powoduje rozwój badań nad ich patogenezą, a także opracowywanie nowych metod terapeutycznych.

Promieniowanie słoneczne jest najpowszechniejszym czynnikiem środowiskowym oddziałującym na organizm ludzki i bez wątplenia stanowi najważniejszy czynnik środowiskowy w rozwoju zjawiska fotoimmunosupresji i fotokancerogenezy, prowadząc w konsekwencji do powstania nowotworów skóry, głównie BCC [8]. Absorpcja promieniowania ultrafioletowego (ang. *ultraviolet radiation* – UVR) przez DNA prowadzi do powstania fotoproduktów, a przy ich nadmiernym nagromadzeniu i braku odpo-

wiednio wydolnych systemów naprawczych może być przyczyną powstawania mutacji. Powoduje to zaburzenie transkrypcji protoonkogenów i zatrzymanie cyklu komórkowego i w konsekwencji rozwój nowotworów skóry [9].

Prawidłowa ekspresja białek cyklu komórkowego jest niezbędna do właściwej proliferacji komórek. Dysregulacja mechanizmów kontrolujących cykl komórkowy odgrywa kluczową rolę w patogenezie nowotworów skóry [10]. Cykl komórkowy jest szeregiem reakcji, dzięki którym zachodzi rozwój organizmów, synteza DNA i podział komórki. Reguluje też wzrost, różnicowanie, starzenie się i śmierć komórki. Prawidłowe funkcjonowanie cyklu komórkowego zapewniają liczne mechanizmy kontrolne, które powodują, że po każdym podziale powstaje tylko jeden cykl replikacji DNA, a po każdym cyklu replikacji – tylko jeden podział komórki [11]. Cykl komórkowy składa się z następujących po sobie faz: G1, S (faza syntezy DNA), G2 i M (mitozy) [12].

Wyznacznikiem aktywności proliferacyjnej komórki jest antygen jądrowy Ki-67. Wykazano, że ekspresja tego białka pojawia się nieprzerwanie we wszystkich stadiach cyklu komórkowego z wyjątkiem fazy G0, w której komórka pozostaje w stanie spoczynku [13]. Komórki zatrzymane w cyklu komórkowym od G0 do wczesnej fazy G1 nie mają antygenu Ki-67. Stwierdzono również, że antygenowa ekspresja tego markera proliferacji wzrasta w kolejnych fazach cyklu komórkowego, osiągając największą ekspresję w fazie G2 i M [14, 15]. Wiele prac wskazuje na niejednorodną ekspresję Ki-67 w różnych nowotworach, która może wahać się między 0 a 100%. Conscience i wsp. [16] odnotowali wysoką ekspresję Ki-67 w 70% przypadków NMSC i aż w 80% przypadków BCC w porównaniu z analizowaną grupą kontrolną, w której ekspresja tego antygenu była nieobecna. Ci sami autorzy nie obserwowali związku między zwiększeniem liczby komórek Ki-67 (+) a szybkością wzrostu guza i głębokością naciekania zmian typ BCC.

Kateniny stanowią podobne do siebie pod względem struktury białka cytoplazmatyczne, które metodą elektroforezy podzielono na formy α , β i γ . Gen β -kateniny zlokalizowany jest na chromosomie 3p21 i koduje białko o masie cząsteczkowej 88 kDa. Proteina ta wraz z kadhe-

Tab. 1. Fototypy skóry wg Fitzpatricka

Fototyp skóry	Oparzenie słoneczne	Opalenizna
I	zawsze	nigdy*
II	zawsze	czasami
III	czasami	zawsze
IV	nigdy	zawsze
V	nigdy	zawsze**
VI	nigdy	zawsze***

*głównie populacja celtycka, **osoby z ciemną karnacją, mieszkańcy basenu Morza Śródziemnego, ***Afroamerykanie, mieszkańcy Afryki

ryną E odgrywa zasadniczą rolę w adhezji komórkowej oraz w organizacji cytoszkieletu. Dodatkowo β -katenina bierze udział w regulacji ekspresji genów szlaku transdukcji sygnałów komórkowych zaangażowanych w proces onkogenezy. Prawidłowe komórki naskórka wykazują obecność tego białka w obrębie błony komórkowej, podczas gdy w nowotworach dochodzi do dysregulacji jej ekspresji, polegającej na zmniejszeniu liczby komórek β -kateniny (+), bądź też na translokacji białka z błony komórkowej do cytoplazmy lub jądra. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że uszkodzenie prawidłowej funkcji kompleksu adhezyjnego E-kadheryna/ β -katenina w nowotworach prowadzi do ich większej agresywności i przerzutowości [17].

Rak podstawnkomórkowy stanowi ok. 80% wszystkich nowotworów skóry, charakteryzuje się miejscową złośliwością i powolnym wzrostem [2, 18, 19]. Raki podstawnkomórkowe występują zazwyczaj u ludzi starszych w 7.–8. dekadzie życia, częściej u mężczyzn, niezwykle rzadko u dzieci [20, 21]. Najczęstszą lokalizacją jest skóra wcześniej niezmieniona, zwykle jednak ekspozowana na działanie promieniowania ultrafioletowego, tj. skóra głowy i szyi [22, 23]. W zależności od cech morfologicznych wyróżnia się kilka postaci BCC, z których najczęściej występuje powierzchniowa i guzkowa. Znacznie rzadziej natomiast diagnozowane są pozostałe postacie – twarżinopodobna, barwnikowa, *fibroepithelioma* (guz Pinkusa), naciekająca oraz mieszana – podstawnokolczystokomórkowa [24]. Uznaje się, że ok. 60% BCC występujących na skórze tułowia stanowi postać powierzchniowa, natomiast wśród zmian lokalizujących się na głowie i szyi przeważa (ok. 90%) postać guzkowa [25]. Powierzchniowe postacie BCC rozpoznawane u kobiet najczęściej stwierdza się na powiekach, okolicach twarzy, czerwieni wargowej, szyi, kończynach dolnych, u mężczyzn natomiast na małżowinach usznych, okolicach skroni, skórze nieowłosionej głowy i tułowiu [4]. W pojedynczych badaniach [26] wykazano również, że pierwsza lokalizacja BCC na tułowiu sprzyja rozwojowi kolejnych zmian w tej okolicy, co wg autorów sugeruje odmienny mechanizm kancerogenezy w tych postaciach BCC.

Patogeneza BCC nie jest wciąż w pełni poznana, uzasadnione wydaje się więc prowadzenie badań mających na celu określenie, czy różnice w ekspresji białek związanych z aktywnością proliferacyjną komórki oraz adhezją

miedzykomórkową mogą stanowić molekularne markery różnicujące poszczególne kliniczne podtypy BCC cechujące się: odmienną morfologią, lokalizacją i tendencją do nawrotów wykwitów chorobowych. Z tego powodu też celem pracy była ocena ekspresji białka Ki-67 oraz β -kateniny u chorych z odmianą guzkową i powierzchniową BCC.

Materiał i metody

Materiał badawczy stanowiły 22 osoby rasy kaukaskiej (10 kobiet, 12 mężczyzn, średni wiek 65,5 roku) z I–IV fototypem skóry ocenianym wg skali Fitzpatricka [3], u których badaniem histopatologicznym rozpoznano powierzchnną bądź guzkową odmianę BCC. Pacjenci byli diagnozowani w Przyszpitalnej Poradni Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jedenastu z 22 pacjentów (6 kobiet, 5 mężczyzn, średnia wieku 63 lata) stanowili chorzy z powierzchniową postacią BCC – grupa 1., natomiast kolejnych 11 chorych (4 kobiety, 7 mężczyzn, średnia wieku 66 lat) z postacią guzkową BCC – grupa 2. We wszystkich przypadkach w wycinkach skóry pobranych ze zmian chorobowych określano ekspresję antygenu jądrowego Ki-67 oraz markera adhezji międzykomórkowej β -kateniny przy zastosowaniu metody immunohistochemicznej. Czterech zdrowych ochotników z I–IV fototypem skóry (2 kobiety, 2 mężczyzn, średnia wieku 42 lata – grupa 3.) stanowiło grupę kontrolną. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Kliniczną charakterystykę badanych osób przedstawiono w tab. 2.

Metodyka oznaczeń immunohistochemicznych

Pobrane tkanki umieszczano w 10-procentowym roztworze formaldehydu i zatapiano w parafinie, a następnie krojono na skrawki o grubości 2–3 μ m, na których przeprowadzono odczyny immunohistochemiczne. Po odparafinowaniu w szeregu ksilenów i odwodnieniu w szeregu alkoholi skrawki płukano kilkakrotnie w wodzie destylowanej. W celu odzyskania antygenowości tkanek oraz otwarcia drogi dla przeciwciał skrawki gotowano w buforze odstaniającym o pH 6,9 lub 11 (Dako Cytomation, Target Retrieval Solution – TRS) w kuchenke mikrofalowej przy następujących poziomach mocy: 360 W (2 \times 6 min), 180 W (2 \times 5 min), 90 W

Tab. 2. Charakterystyka pacjentów i wolontariuszy

Grupa	Liczba osób	Średni wiek [lata]	Płeć K/M	Fototyp		
				I/II	III	IV
pBCC	11	63	6/5	4	5	2
gBCC	11	66	4/7	4	6	1
kontrolna	4	42	2/2	1	2	1

K – kobieta, M – mężczyzna

(2 × 5 min). Po wystudzeniu skrawki płukano 2-krotnie w 0,05-molowym buforze TRIS (Tris-buffered saline – TBS, Dako Cytomation) o pH 7,6 przez 5 min. W celu zablokowania aktywności endogennej peroksydazy skrawki inkubowano przez 30 min w 0,3-procentowym roztworze nadtlenu wodoru (H₂O₂). Następnie poddano je całkowitej inkubacji z pierwotnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko antygenom Ki-67 i β-kateniny (tab. 2.). Przeciwciała pierwotne rozpuszczono w rozcieńczalniku zawierającym komponentę blokującą tło (Dako Cytomation; Antibody Diluent with Background Reducing Components). Inkubację przeprowadzono w komorze wilgotnej w temp. 4°C (inkubacja całkowita) oraz w temperaturze pokojowej (inkubacja 1-godzinna). Po inkubacji skrawki płukano 2-krotnie w buforze TBS, a następnie, aby uwidocznić reakcję antygen-przeciwciała, stosowano odpowiednie systemy detekcyjne EnVision/HRP/DAB+ dla mysich oraz króliczych przeciwciał pierwotnych (Dako Cytomation). Po 30-minutowej inkubacji skrawków z użyciem wtórnego przeciwciała znakowanego peroksydazą chruzanową przeprowadzono reakcję enzymatyczną, stosując substrat dla peroksydazy – tetrachlorek 3,3-diaminobenzydyny (DAB). Szczegółową charakterystykę stosowanych przeciwciał przedstawiono w tab. 3. Po zakończeniu reakcji immunohistochemicznej jądra komórkowe podbarwiano hematoksyliną wg Meyera (2 min), a następnie preparaty odwadniano w szeregu alkoholi o wzrastających stężeniach, przeprowadzono przez szereg ksylenów i zaklejano w medium bezwodnym. W stosowanej powyżej procedurze immunohistochemicznej kontrolę negatywną stanowiły skrawki, w których pierwotne przeciwciała zastąpiono buforem TBS. Następnie preparaty podbarwiano hematoksyliną, odparowywano i przykrywano szkiełkami nakrywkowymi. Liczba komórek wykazujących ekspresję jądrową (Ki-67) i błonową (β-katenina) poszczególnych białek była zliczana w powiększeniu 400× przy zastosowaniu programu komputerowego SIS analysis (Olympus, Japonia). Średnią liczbę komórek z dodatnią ekspresją badanych białek na 100 analizowanych komórek w 3 różnych polach widzenia obliczano u każdego pacjenta w guzie, a u zdrowych ochotników w naskórku.

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu oprogramowania Statistica v.6.1. W celu porównań

statystycznych, poza obliczeniem średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego, posłużono się obliczeniem mediany, dolnego, górnego kwartyla, wartości minimum i maksimum. Do oceny istotności różnic badanych parametrów między dwoma grupami zastosowano test U Manna-Whitneya. W celu uniknięcia błędów związanych z powtarzaną aplikacją tego testu przy jednoczesnym porównywaniu kilku grup do oceny istotności różnic zastosowano test Kruskala-Wallisa. Za znamienne statystycznie poziomy istotności we wszystkich analizach przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Białko Ki-67

Średnia liczba komórek wykazujących ekspresję białka Ki-67 w powierzchniowej odmianie raka podstawnokomórkowego wynosiła 22,7/100 komórek (11,3–44,3, odchylenie standardowe – OS 10,8), a w postaci guzkowej – 16,6/100 komórek (9,3–36,3, OS 7,0). W grupie kontrolnej stwierdzono najniższą średnią liczbę komórek Ki-67 (+) – 3,6/100 komórek (2,0–5,3, OS 1,4).

Analizując obecność komórek Ki-67 (+) w poszczególnych grupach, wykazano istotnie statystycznie większą ich liczbę w wycinkach pobranych z pBCC ($p < 0,0001$) i gBCC ($p < 0,0001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono różnic między ekspresją białka Ki-67 a typem histopatologicznym BCC ($p > 0,05$) (tab. 4., ryc. 1).

β-katenina

Średnia liczba komórek wykazujących ekspresję β-kateniny w biopsjach pobranych z postaci powierzchniowej raka podstawnokomórkowego wynosiła 69,2/100 komórek (22,3–97,0, OS 24,1), a z postaci guzkowej – 79,7/100 komórek (51,7–95,0, OS 3,0), a w grupie kontrolnej – 100/100 komórek (OS 0).

Analiza ekspresji β-kateniny w poszczególnych grupach w odniesieniu do grupy kontrolnej wykazała istotnie mniejszą ich liczbę w zmianach chorobowych obu postaci klinicznych BCC ($p > 0,05$ dla obu porównań).

Nie stwierdzono różnic między ekspresją β-kateniny a typem histopatologicznym BCC ($p > 0,05$) (tab. 4., ryc. 2.).

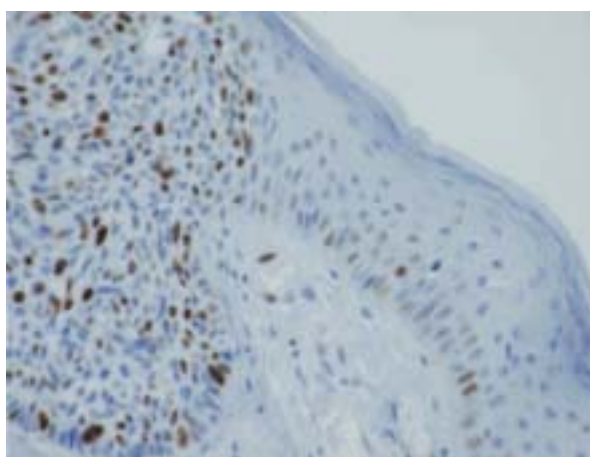
Tab. 3. Specyfikacja przeciwciał stosowanych w metodzie immunohistochemicznej

Antygen	Klon	Rodzaj surowicy	Rozcieńczenie/rodzaj buforu odstaniającego	Producent
Ki-67	NIB-1	mysia monoklonalna	1:200 TRS pH 6	Dako Cytomation
β-katenina	17C2	mysia monoklonalna	1:250 TRS pH 6	Novocastra

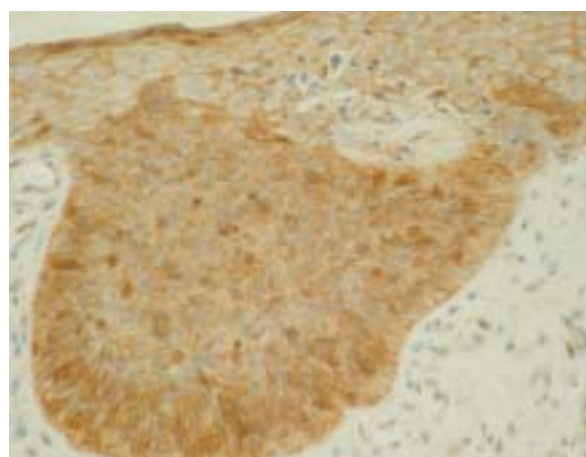
TRS – Target Retrieval Solution

Tab. 4. Średnia liczba komórek z ekspresją analizowanych białek w badanych grupach

Badane białko	Średnia arytmetyczna	Mediana	Minimum – maksimum	Dolny kwartył	Górny kwartył	Odchylenie standardowe
grupa 1. (pBCC), n=11						
Ki-67	22,7	20,6	11,3–44,3	12,0	30,0	10,7
β -katenina	69,2	81,3	22,3–97,0	40,0	83,7	24,1
grupa 2. (gBCC), n=11						
Ki-67	16,6	15,0	9,3–36,3	13,0	18,0	7,0
β -katenina	79,7	80,7	51,7–95,0	70,0	91,3	13,0
grupa 3. (kontrolna), n=4						
Ki-67	3,6	3,5	2,0–5,3	2,5	4,6	1,4
β -katenina	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0



Ryc. 1. Ekspresja białka Ki-67 w komórkach guza – grupa 1. (powiększenie 400 \times)



Ryc. 2. Ekspresja β -kateniny w komórkach guza – grupa 2. (powiększenie 400 \times)

Omówienie wyników

Antygen jądrowy Ki-67 jest wyznacznikiem aktywności proliferacyjnej komórki, a ocena poziomu jego ekspresji może być wykorzystywana w celu określenia populacji komórek będących w fazie wzrostu [13]. Dotąd nie ma jednoznacznych poglądów dotyczących ekspresji tego antygenu w nowotworach skóry [27]. Wielu badaczy jednak uzyskało wzmożoną ekspresję antygenu Ki-67 w zmianach skórnych o charakterze nowotworowym [16].

W badaniach własnych również wykazano istotnie wyższą ekspresję tego antygenu w grupie chorych z BCC w porównaniu z grupą kontrolną, ale nie stwierdzono różnic w poziomie ekspresji Ki-67 między odmianą powierzchniową i guzkową BCC. Podobne wyniki uzyskali Healy i wsp. [28], obserwując wzmożoną ekspresję Ki-67 w rakach typu BCC. Stwierdzili ponadto zwiększoną ekspresję tego antygenu w zmianach nawrotowych, uznawanych za bardziej złośliwe.

W badaniach przeprowadzonych w grupie chorych na czerniaka złośliwego wykazano, że aktywność proliferacyjna mierzona indeksem Ki-67 w nowotworze wzrasta istotnie i wyraźnie koreluje ze stopniem złośliwości tego guza [29].

Główną rolę w adhezji komórkowej odgrywa kompleks β -kateniny z kadheryną E, biorący również udział w regulacji prawidłowego przekazu sygnałów komórkowych. W komórkach prawidłowych ekspresję tej proteiny stwierdza się w obrębie błony komórkowej [30]. Uszkodzenie funkcji kompleksu adhezyjnego E-kadheryna/ β -katenina w procesach nowotworowych wiąże się z większą agresywnością i przerzutowością guza [31].

Zigmund i wsp. [32], analizując 41 przypadków czerniaka szerzącego się powierzchniowo, stwierdzili inną niż błonową ekspresję β -kateniny w 71% przypadków, a nieobecność tej proteiny w 10% przypadków. Autorzy ci wykazali ponadto związek między agresywnością czerniaka

określaną za pomocą skali Clarka a zmianą dystrybucji i ekspresji białka w komórce nowotworowej. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy postulują udział tej molekuly adhezyjnej w rozwoju czerniaka oraz przydatność oceny jej ekspresji jako wskaźnika nasilenia stanu chorobowego.

Na podstawie badań immunohistochemicznych prowadzonych w rakach podstawnkomórkowych wykazano, że rodzaj ekspresji β -kateniny zależy od typu histopatologicznego BCC [33, 34]. El-Bahrawy i wsp. [35] stwierdzili brak ekspresji błonowej z jednoczesną jej obecnością w jądrze komórkowym w odmianie twardzinopodobnej i naciekowej BCC, co wiązało się z większą inwazyjnością i proliferacją tych postaci guza, powszechnie uznanych za bardziej agresywne. W kolejnym doniesieniu analizowano występowanie β -kateniny w 33 przypadkach BCC, stwierdzając istotne zmniejszenie jej ekspresji w 80% raków podstawnkomórkowych, przy obecności prawidłowego odczynu błonowego w zdrowym naskórku [17].

W badaniach własnych odnotowano istotnie mniejszą liczbę komórek β -kateniny (+) (odczyn błonowy) w obu postaciach BCC. Dane zawarte w piśmiennictwie, jak i wyniki badań własnych potwierdziły, że brak różnic statystycznych w ekspresji tego białka w grupie 1. i 2. sugeruje, że zarówno postać powierzchniową, jak i guzkową można zaliczyć do form mniej inwazyjnych niż inne typy BCC (tj. odmiana twardzinopodobna i naciekowa).

W badaniach grupy bałkańskiej [36] stwierdzono całkowity brak lub redukcję ekspresji błonowej β -kateniny w ponad 80% przypadków SCC, a w 25% z nich obserwowano zmianę lokalizacji białka, wykazując, że największy wpływ na stopień zaawansowania procesu nowotworowego ma zmniejszanie się jej prawidłowej ekspresji. Uzyskane analogiczne wyniki badań własnych dotyczące BCC wskazują ponadto, że fototyp skóry nie wpływa w sposób istotny na ekspresję β -kateniny. W badanej grupie własnej przeważał bowiem fototyp I-III, natomiast w grupie Brasanac i wsp. [36] dominował IV fototyp skóry.

Uzyskane wyniki potwierdziły, że dysregulacja ekspresji białka Ki-67 i β -kateniny w obu odmianach – powierzchniowej i guzkowej – BCC wskazuje na ich udział w patogenezie tego nowotworu skóry. Brak różnic w ekspresji analizowanych białek w tych obu typach histopatologicznych BCC nie pozwala jednak na uznanie ich za molekularne markery różnicujące te najczęściej występujące odmiany raków podstawnkomórkowych skóry.

Praca finansowana z funduszy statutowych Uniwersytetu Medycznego nr 503-1-1019-1 oraz pracy własnej nr 502-11-725.

Piśmiennictwo

1. Lear JT, Smith AG. Basal cell carcinoma. *Postgrad Med J* 1997; 73: 538-42.
2. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* 2007; 156 Suppl 3: 1-7.
3. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-71.
4. Nasser N. Epidemiology of basal cell carcinomas in Blumenau, SC, Brazil, from 1980 to 1999. *An Bras Dermatol* 2005; 80: 363-8.
5. Gloster HM Jr, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 741-60.
6. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 Suppl 61: 1-6.
7. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156 Suppl 3: 8-12.
8. Narbutt J, Słowik-Rylska M, Joss-Wichman E i wsp. Molekularne podstawy rozwoju niemelanocytowych raków skóry. *Przeegl Dermatol* 2007; 94: 677-82.
9. Molho-Pessach V, Lotem M. Ultraviolet radiation and cutaneous carcinogenesis. *Curr Probl Dermatol* 2007; 35: 14-27.
10. Tilli CM, Van Steensel MA, Krekels GA, et al. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1108-24.
11. Gambichler T, Skrygan M, Hyun J, et al. Cytokine mRNA expression in basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 139-41.
12. MacKie RM. Long-term health risk to the skin of ultraviolet radiation. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 92-6.
13. Klein CL, Wagner M, Kirkpatrick CJ, et al. A new quantitative test method for cell proliferation based on detection of the Ki-67 protein. *J Mater Sci Mater Med* 2000; 11: 125-32.
14. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984; 133: 1710-5.
15. Sasaki K, Murakami T, Kawasaki M, Takahashi M. The cell cycle associated change of the Ki-67 reactive nuclear antigen expression. *J Cell Physiol* 1987; 133: 579-84.
16. Conscience I, Jovenin N, Coissard C, et al. P16 is overexpressed in cutaneous carcinomas located on sun-exposed areas. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 518-22.
17. Fukumaru K, Yoshii N, Kanzaki T, Kanekura T. Immunohistochemical comparison of beta-catenin expression by human normal epidermis and epidermal tumors. *J Dermatol* 2007; 34: 746-53.
18. Colvett KT, Wilson FC, Stanton RA. Atypical presentation of metastatic basal cell carcinoma. *South Med J* 2004; 97: 305-7.
19. Uzquiano MC, Prieto VG, Nash JW, et al. Metastatic basal cell carcinoma exhibits reduced actin expression. *Mod Pathol* 2008; 21: 540-3.
20. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 1995; 34: 174-6.
21. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 528-36.
22. Diffey BL. Analysis of the risk of skin cancer from sunlight and solarium in subjects living in northern Europe. *Photodermatol* 1987; 4: 118-26.
23. Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, et al. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 468-73.
24. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, et al. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 880-4.

25. Kuzmina N, Talme T, Lapins J, Emtestam L. Non-invasive preoperative assessment of basal cell carcinoma of nodular and superficial types. *Skin Res Technol* 2005; 11: 196-200.
26. Ramachandran S, Fryer AA, Smith A, et al. Cutaneous basal cell carcinomas: distinct host factors are associated with the development of tumors on the trunk and on the head and neck. *Cancer* 2001; 92: 354-8.
27. Moretti S, Spallanzani A, Chiarugi A, et al. Correlation of Ki-67 expression in cutaneous primary melanoma with prognosis in a prospective study: different correlation according to thickness. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 188-192.
28. Healy E, Angus B, Lawrence CM, Rees JL. Prognostic value of Ki67 antigen expression in basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 1995; 133: 737-41.
29. Lebe B, Pabuççuoğlu U, Ozer E. The significance of Ki-67 proliferative index and cyclin D1 expression of dysplastic nevi in the biologic spectrum of melanocytic lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 160-4.
30. Bezdekova M, Brychtova S, Sedlakova E, et al. Immunohistochemical assessment of E-cadherin and beta-catenin in trichofolliculomas and trichoepitheliomas. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007; 151: 251-5.
31. Tucci MG, Lucarini G, Brancorsini D, et al. Involvement of E-cadherin, beta-catenin, Cdc42 and CXCR4 in the progression and prognosis of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1212-6.
32. Zigmund M, Pecina-Slaus N, Kusec V, et al. Beta-catenina expression in malignant melanoma. *Acta Clin Croat* 2006; 45: 133-9.
33. Yamazaki F, Aragane Y, Kawada A, Tezuka T. Immunohistochemical detection for nuclear beta-catenin in sporadic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2001; 145: 771-7.
34. Lo Muzio L, Pannone G, Staibano S, et al. WNT-1 expression in basal cell carcinoma of head and neck. An immunohistochemical and confocal study with regard to the intracellular distribution of beta-catenin. *Anticancer Res* 2002; 22: 565-76.
35. El-Bahrawy M, El-Masry N, Alison M, et al. Expression of beta-catenin in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003; 148: 964-70.
36. Brasanac D, Boricic I, Todorovic V, et al. Cyclin A and beta-catenin expression in actinic keratosis, Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1166-75.