

CARCINOGENEZA GENERATĂ DE EXPUNEREA LA SOARE ÎN CANCERELE DE PIELE NON-MELANOCITARE

CARCINOGENESIS DUE TO SUNLIGHT EXPOSURE IN NON-MELANOMA SKIN CANCER

ALICE BRÎNZEĂ*, **, RALUCA POPESCU*, **, MIHAELA ANTOHE*, MIHAELA BALABAN*,
ANASTASIA HODOROGEA*, RUXANDRA-ALINA GOȘA*, CĂTĂLIN MIHAI POPESCU*, **

Rezumat

Pielea este expusă constant mediului oxidativ, în mod special radiațiilor ultraviolete (UV). Expunerea cronică determină fotoîmbătrânire și fotocarcinogenază și reprezintă cel mai important factor de risc de mediu atât pentru apariția melanomului cât și a cancerelor de piele non-melanocitare. Cancerelor de piele non-melanocitare sunt cele mai frecvent diagnosticate cancer la nivel mondial. Au fost descriși și factori de risc ce depind de pacient precum și perioade din viață când expunerea la radiații UV este critică pentru apariția tumorilor. Sunt multe mecanisme prin care radiațiile UV induc, promovează și susțin carcinogeneza în epiteliumul bazocelular, carcinomul spinocelular și keratoza actinică. Cel mai cunoscut este efectul mutagenic direct asupra ADN-ului, care favorizează apoptoza precum și producerea speciilor reactive de oxigen consecutive absorbției razelor UV la nivelul pielii care produc modificări fotochimice la nivelul cromoforilor, exprimate clinic prin eritem și inflamație. Radiațiile UV au și un efect imunosupresor și favorizează aberațiile genetice, cea mai frecventă dintre ele fiind la nivelul genei p53 care codifică o fosfoproteină implicată în controlul ciclului celular și menținerea stabilității cromozomiale. S-a demonstrat deasemenea că radiațiile UV determină supraexpresia ciclonei-D1 având

Summary

The skin is consistently exposed to oxidative environment, especially to ultraviolet radiation (UV). Chronic exposure leads to photoaging and photocarcinogenesis and represents the most important environmental risk factor for both melanoma and non-melanoma skin cancer, the most diagnosed cancer worldwide. There are as well several patient-dependent factors and also different periods in life when exposure to UV is critical for tumor development. There are many mechanisms by which UV radiation induces, promotes and sustains carcinogenesis in basocellular epithelioma, squamous cell carcinoma and actinic keratosis. The best known is the direct mutagenic effect on DNA that favors apoptosis as well as the absorption of UV by the skin that produces reactive oxygen species and produces photochemical changes within the chromophores expressed by erythema and inflammation. The UV radiation has also an immunosuppressive effect and favors genetic aberrations, the most common of them being at the level of the p53 gene that encodes a phosphoprotein involved in cell-cycle control and the maintenance of chromosomal stability. UV has been shown to up-regulate cyclin-D1 having as consequence cell cycle progression and cell proliferation. Fas and bcl-2 are also up-regulated. Even so, etiology of

* Spitalul Clinic Colentina, Secția Dermatologie I, București, România.
Colentina Clinical Hospital, 1st Department of Dermatology, Bucharest, Romania.

** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România.
Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

drept consecință progresia ciclului celular și proliferarea celulară. Atât Fas cât și bcl-2 sunt supraexprimate. Cu toate acestea, etiologia cancerului de piele nonmelanocitar este încă neclară și foarte controversată.

Cuvinte cheie: cancer de piele non-melanocitar, fotocarcinogeneza, fotoîmbătrânire, epiteliom bazocelular, carcinom spinocelular.

Intrat în redacție: 25.07.2016

Acceptat: 24.08.2016

non-melanoma skin cancer is still unclear and highly controversial.

Key words: non-melanoma skin cancer; photocarcinogenesis; photoaging, basocellular carcinoma, squamous cell carcinoma.

Received: 25.07.2016

Accepted: 24.08.2016

Introducere

În ultimul timp oamenii se expun la soare mult mai mult decât o făceau în trecut iar motivele pentru care se întâmplă acest lucru este pentru că trăiesc mai mult, sunt mai sănătoși, au mai multe activități recreaționale în aer liber și respectiv în lumina directă a soarelui și călătoresc mai mult spre destinații însorite. (1) Mai presus de orice este faptul că o piele bronzată este apreciată în societate. Efectele radiațiilor ultraviolete (UV) asupra pielii sunt ireversibile deși unele dintre ele pot fi ameliorate prin evitarea expunerilor la soare. Efectele adverse cosmetice ale expunerii la UV pot fi îngroșarea pielii, ridarea excesivă, eritemul difuz, telangiectaziile, pigmentarea cafenie a părților laterale ale gâtului, purpura Bateman și multe altele. Efectele secundare cu implicații medicale includ creșterea incidenței cancerului de piele melanocitar (melanomul) și nonmelanocitar (carcinomul bazocelular-CBC și carcinomul spinocelular -CSC), a keratozelor actinice (KA), a keratozelor seboreice (KS) și a leziunilor cu un potențial notabil de transformare malignă (lentigo maligna, porokeratozele). În topul celor mai diagnosticate cancere la nivel global este cancerul de piele. (2) Atât pentru melanom cât și pentru cancerele de piele non-melanocitare, expunerea cumulativă la razele UV este cel mai incriminat factor de risc (3,4) jucând un rol critic în dezvoltarea tumorală din cauza implicării acestora în procesul de apoptoză (5). Apoptoza reprezintă procesul morții celulare programate care apare în organismele multi celulare și care în mod normal limitează proliferarea clonelor anormale eliminându-le. Când apare o disfuncționalitate în procesul apoptozei rezultă alterarea arhitecturii și/sau funcției tisulare și acest lucru reprezintă un marker al neoplaziei (6).

Introduction

Nowadays, people expose themselves much more to the sun than in the past because they live longer, have more recreational activities in the sun and travel more to sunny destination (1) and above all the fact that a tanned look is considered socially desirable. The effects of ultraviolet (UV) rays on the skin are irreversible though some of them may be ameliorated by avoiding further exposure to the sun. The cosmetic side effects of UV exposure may be leathery skin, increased wrinkling, diffuse erythema, telangiectasias, brown pigmentation of the side of the neck, Bateman's purpura and many others. Medical side effects include a rising incidence of melanoma and non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma - BCC, squamous cell carcinoma - SCC), keratoses (actinic - AK, seborrheic - SK) and lesions with a notable potential of becoming malignant (lentigo maligna, porokeratosis). In top of the most diagnosed cancers worldwide is skin cancer (2) and for both melanoma and non-melanoma skin cancer, cumulative UV exposure is the most incriminated risk factor (3, 4) which plays a critical role in tumor development also because of its involvement in the process of apoptosis. (5) Apoptosis, the process of programmed cell death, occurs in multicellular organisms and normally it functions by limiting aberrant clones proliferation by eliminating them. When apoptosis functions in appropriately it may cause degeneration of normal tissue architecture and/or function and represents a marker of neoplasia. (6)

Apoptosis is a common and essential phenomenon in the epidermis starting with the moment of morphogenesis of human fetal skin.

Apoptoza este un fenomen obișnuit și totodată esențial la nivelul epidermului încă din etapa morfogenezei pielii umane. În pielea fetală reprezintă un fenomen normal în aproape toate straturile epidermului, în perioada neonatală cuprinde celulele diferențiate din stratul granular iar în pielea adultă se observă la nivelul keratinocitelor diferențiate și ocazional la nivelul celulelor din stratul spinos (7, 8). Mai mult, apoptoza apare după expunerea excesivă la radiații UV din cauza distrugerii ireversibile pe care acestea le au asupra ADN-ului (6).

Discuții

Efectele radiațiilor UV asupra ADN-ului

Majoritatea radiațiilor UV sunt de tip UVA (94–97%) și au lungimi de undă cuprinse între 320 și 400 nm. Radiațiile de tip UVB sunt blocate în mare parte de stratul de ozon (290-320 nm), acestea fiind responsabile de doar 3-6% din expunere. Radiațiile UVC (200-290 nm) ajung în cantități extrem de mici la suprafața Pământului, ca rezultat al absorbției atmosferice (9).

Radiația UVB este considerată un factor carcinogen potent datorită efectului mutagen direct asupra ADN-ului. Prin acțiunea directă asupra ADN-ului se formează dimeri precum ciclobutan pirimidină și pirimidin-pirimidona (10,11). Toate acestea duc la reducerea funcționării proteinelor supresoare tumorale (în principal p53) și implicit la expansiunea clonală a keratinocitelor cu formarea KA sau proliferarea celulelor din stratul bazal cu dezvoltarea CBC. Alterarea căii proteinei p53 pare a juca cel mai important rol în dezvoltarea leziunilor de KA, dar și în dezvoltarea ulterioară a CSC.

Cele mai frecvente aberații genetice identificate în cancerle de piele umană sunt identificate la nivelul genei p53 care codifică o fosfoproteină implicată în controlul ciclului celular și menținerea stabilității cromozomiale (12,13). În pielea normală nu se detectează p53 dar aceasta apare la 2 ore după iradierea UV atingând nivelul maxim la 24 de ore după iradierea UV și din nou devine nedetectabilă la 36 de ore după iradiere. Ca răspuns la stresul celular, p53 este activată prin fosforilare (14). Răspunsul la alterarea ADN-ului poate fi oprirea creșterii celulare atunci când nivelul de p53 este

In fetal skin, apoptosis is an usual phenomenon in almost all epidermal cell layers. In neonatal epidermis apoptosis is seen in the terminally differentiating granular cell layer. Finally, in adult skin apoptosis activated during the normal terminal differentiation in keratinocytes but also spinous cells may show occasional apoptosis. (7,8) Furthermore, apoptosis occurs after excessive UV light exposure because of irreparable DNA damage induced by these. (6)

Discussions

The effects of UV radiation on DNA

The majority of UV radiation is UVA (94–97%) with wave lengths of 320 to 400 nm. UVB radiation (290–320 nm) is mainly filtered by the ozone layer, so that it is responsible for only 3–6% of exposure. UVC radiation (200–290 nm) reaches in very small quantities the Earth's surface, as a result of atmospheric absorption (9).

UVB radiation is considered a potent carcinogen factor because of its direct mutagenic effect on DNA. There are two dimers (cyclobutane pyrimidine and pyrimidine-pyrimidone) which result after the direct action on DNA (10,11). These factors lead to a decrease in function of tumor suppressor proteins (mainly p53) and thus clonal expansion of keratinocytes with AK development or basal cells proliferation with BCC development. The most common genetic aberrations in human skin cancers are found at the level of the p53 gene that encodes a phosphoprotein that is involved in cell-cycle control and the maintenance of chromosomal stability(12,13). In normal skin, wild type p53 is not detectable but appears 2 h after UV irradiation reaching the peak levels at 24 h after irradiation and again undetectable at 36 h after irradiation. In response to cellular stress, for example DNA damage, p53 is activated through phospho-rylation (14). The response to DNA damage can be either growth arrest when p53 cellular content is low to moderate in order to allow DNA repair, senescence or apoptosis when p53 cellular content is high (15). Damage of the p53 pathway appears to play the most important role in the development of AK, as well as in the

scăzut, permițând astfel repararea ADN-ului sau senescentă/apoptoză când nivelul de p53 celular este crescut (15). Alterarea căii proteinei p53 pare a juca cel mai important rol în dezvoltarea leziunilor de KA, dar și în dezvoltarea ulterioară a CSC sau a CBC (16). Astfel, la 30-50 % dintre pacienții cu KA a fost detectată mutația genei supresoare tumorale p53, aceasta fiind implicată în reglarea ciclului celular, în apoptoză și în repararea ADN-ului (17).

Absorbția *radiației UVA* de către cromoforii cutanați duce la generarea speciilor reactive de oxigen având ca rezultat produși oxidativi mutagenici (18). Alterarea oxidativă duce la distrugerea căilor de transducție a semnalelor moleculare și la interacțiuni între celule cu producerea în final de proliferări anormale (19).

Efectele inflamatorii ale radiației UV

Radiația absorbită la nivelul cromoforilor produce modificări fotochimice la nivelul acestora, cu apariția eritemului și inflamației. Aceasta reprezintă sursa agresiunii inițiale a UV. Deoarece cromoforii absorb radiația în funcție de lungimea de undă, inflamația este variabilă. Radiațiile cu lungime de undă scurtă induc efecte asupra acizilor nucleici, aminoacizilor, acidului urocanic și melaninei. Cele cu lungime de undă lungă își exercită efectul asupra melaninei (20).

Efectul imunosupresor al radiației UV

Deteriorarea ADN-ului și eliberarea de citokine cu efecte asupra celulelor prezentatoare de antigen și a celulelor T imunosupresoare duc la diminuarea controlului imun și la producerea și proliferarea ulterioară a celulelor tumorale (21).

CARCINOMUL BAZOCELULAR

A fost pentru prima dată descris în 1824 (22) și este cel mai frecvent cancer în populația albă (5), reprezentând aproximativ 75% dintre toate cancerurile cutanate. Rata mortalității este scăzută, dar câteodată poate evolua agresiv determinând distrucții tisulare extinse. Poate metastaza la nivelul plămânilor, ficatului, ganglionilor limfatici și oaselor însă foarte rar (<0,1% din cazuri) (6). În mod normal are o evoluție clinică lentă care poate dura până la câțiva ani, invadează minim țesuturile moi iar rata de vindecare este crescută (23, 24).

further development of SCC or BCC¹⁶. Thus, mutation of tumor suppressor protein p53 was detected in 30–50% of patients with AK, that protein being implicated in cellular cycle, in apoptosis and in DNA repair (17).

Absorption of *UVA radiation* by skin chromophores produces reactive oxygen species with mutagenic oxidative products (18). Oxidative alteration affects signal transduction pathways and cellular interactions with further abnormal proliferation (19).

The inflammatory effects of UV radiation

The radiation absorbed by the chromophores induces them photochemical changes with erythema and inflammation. It represents the source of the primary insult of UV radiation. Because chromophores absorb the radiation according to wave lengths, the inflammation may be variable. Shorter wave lengths induce greater effects on nucleic acids, amino acids, urocanic acid and melanin. Those with longer wave lengths exert their effects through melanin (20).

The immunosuppressive effect of UV radiation

DNA damage and release of cytokines with effects on antigen-presenting cells and immunosuppressive T cells lead together to decreased immune surveillance and further proliferation of tumor cells (21).

BASAL CELL CARCINOMA

BCC was first described in 1824 (22) is the most common cancer in white populations (5) and accounts for approximately 75% of all skin cancers. Mortality rates are low, but sometimes BCC may grow aggressively causing extensive tissue destruction. Metastasis to lung, liver, lymph nodes and bone has been described although very low (< 0.1%) (6). Usually it has a slow clinical course which may take several years, it minimally invades the soft tissue and its cure rate is high (23,24).

The risk of BCC development is associated with UV exposure as well as with several patient-dependent factors. Sun exposure and exposures in different periods in life are supposed to be

Riscul de a dezvolta un CBC este asociat cu expunerea la raze UV, dar s-au descris și factori de risc ce depind de pacient. Expunerea la soare și mai ales expunerea în anumite perioade ale vieții reprezintă un factor de risc critic pentru dezvoltarea tumorală. Unele studii sugerează că expunerea intensă la soare la vârste tinere reprezintă un factor de risc relevant pentru BCC (5), în mod special numărul de arsuri solare de gradul II (25). Acest lucru poate sublinia importanța protecției solare și eventual evitarea soarelui în partea de început a vieții pentru a preveni cancerul de piele (5,25). Factori ce țin de pacient precum păr și ochi de culoare deschisă, tendința către arsuri solare, capacitate scăzută de bronzare, sexul masculin, vârsta înaintată din cauza expunerii cumulative la soare precum și antecedentele heredocolaterale de cancer cutanat, toate se asociază cu un risc mai mare de CBC decât în populația generală.

A fost identificată o familie numeroasă de gene care reglează apoptoza. Prima genă antiapoptotică identificată și care este și cea mai cunoscută este bcl-2 (26). S-a descris o corelație negativă semnificativă între expresia bcl-2 și dezvoltarea CBC (27). Există studii care indică faptul că tumorile bcl-2 pozitive au o evoluție lentă și un prognostic mai bun.

Deși mutațiile genei p53 au fost identificate în mai mult de 50% din toate CBC-urile, acestea sunt considerate a fi evenimente secundare care apar după inițierea tumorală. Se pare că activarea p53 nu apare în absența alterării genetice. Mai mult decât atât, unul dintre aspectele importante ale disfuncției p53, mitozele aberante, probabil ca și consecință a amplificării centrozomice, nu a fost niciodată descrisă în CBC (6). La pacienții cu CBC, într-un studiu care compară un lot de pacienți care au folosit loțiuni cu factor de protecție solară vs. altul în care pacienții nu au folosit această metodă de protecție, s-a demonstrat că în cazul celor care s-au protejat de razele UV expresia mutațiilor p53 a fost semnificativ mai scăzută la nivelul leziunilor lor de BCC în comparație cu aceia care nu au folosit protecție solară. Din nou acest aspect sugerează că mutațiile p53 sunt evenimente secundare în CBC și că acestea nu joacă un rol atât de important în tumorigeneză (28). S-a descris o

critical for tumor development. Some studies suggest that intense sun exposure during young ages is a relevant risk factor for BCC (5), especially the number of previous second-degree sunburns (25). This may support the importance of sun protection and avoidance in early life in order to prevent skin cancer (5,25). Light hair and eyes, tendency to sunburn, poor tanning ability, male sex, older age because of cumulative exposure and family history of skin cancer have all been associated with a higher risk of BCC.

It has been identified a large gene family that regulates apoptosis. The first identified and best known anti-apoptotic gene is bcl-2 (26). It has been described a significant negative correlation between the expression of bcl-2 with the development of BCC (27). There are studies indicating that bcl-2 positive tumors have a slower course and better prognosis.

Although p53 gene mutations have been identified in more than 50% of all BCCs they are considered to be secondary events that occur after tumor initiation. It looks like p53 activation will not occur in the absence of genetic damage. Moreover, aberrant mitosis, one of the hallmarks of p53 dysfunction, which is perhaps a consequence of centrosome amplification, has never been observed in BCC (6).

In BCC patients, in a study comparing a batch of patients that used sunscreen vs. a batch of non-users, it was shown that sunscreen users showed a significantly lower expression of p53 mutations in their BCC lesions than those who didn't use sunscreen, again suggesting that p53 mutations in BCCs are secondary events that may not play such an important role in tumorigenesis (28). It has been described a significant negative correlation between the expression of p53 with the development of BCC (27).

Mutation of p53 or overexpression of bcl-2 is sufficient to generate and sustain cell proliferation in BCC by suppressing apoptosis (26,29).

Transition from the G1 phase to the S phase in the cell cycle is regulated by the interaction of several groups of proteins, cyclin-D1 (prad-1, bcl-1) being one of them. UVA has been shown to up-regulate cyclin-D1 and its consequence is cell cycle progression and cell proliferation.

corelație negativă semnificativă între expresia p53 și dezvoltarea CBC (27).

Mutația genei p53 sau supraexpresia bcl-2 sunt suficiente pentru a genera și susține proliferarea celulară în CBC prin suprimarea apoptozei (26,29).

Tranziția din faza G1 în faza S a ciclului celular este reglată prin interacțiunea câtorva grupuri de proteine, ciclina-D1 (prad-1, bcl-1) fiind una dintre ele. S-a demonstrat că UVA determină supraexpresia ciclonei-D1 având drept consecințe progresia ciclului celular și proliferarea celulară. Proliferarea celulară accelerată determină formarea tumorală și contribuie la instabilitatea și mutația genomică care pot susține progresia tumorală (30).

Sunt încă nedescoperite mecanismele intime prin care razele UVA grăbesc progresia ciclului celular și induc formarea tumorală și rolul ciclonei-D1 în aceste mecanisme. Cu siguranță că în momentul în care vor fi înțelese căile de transmitere prin care UVA semnalizează ciclonei-D1, chemoprevenția va fi țintită pe zonele critice (30).

O altă moleculă care mediază apoptoza este proteina transmembranară Fas. Ligandul Fas (Fas L), o proteină transmembranară care aparține familiei "tumor necrosis factor" (TNF induce apoptoza prin legarea de receptorul Fas (Fas R). Interacțiunile FasL/Fas R joacă un rol esențial în reglarea sistemului imun și în progresia cancerului. Este esențial pentru dezvoltarea cancerului de piele dereglarea acestei interacțiuni. În pielea normală, Fas este exprimată în domeniul citoplasmatic al membranei celulelor din stratul bazal iar după expunerea la raze UV expresia Fas este descrisă în întreg epidermul și apare din nou subexprimat după expunere prelungită la raze UV. Acesta este motivul pentru care leziunile de CBC se colorează negativ pentru Fas. Totuși, CBC exprimă difuz FasL și aceasta poate fi o dovadă a scăpării de sub supravegherea imună prin inducerea apoptozei la nivelul limfocitelor T periferice (6,31).

În lumina celor expuse mai sus, CBC apare cu predilecție pe zonele fotoexpuse. Fața este zona corpului cea mai intens fotoexpusă dar s-au descris multe CBC și la nivelul trunchiului. Când apar la nivelul trunchiului leziunile de CBC sunt de obicei multiple și se dezvoltă cu o viteză mai

Accelerated cell proliferation mediates tumor promotion and contributes to genomic instability and mutation that can sustain tumor progression (30).

The intimal mechanism by which UVA rushes cell cycle progression and induces tumor promotion and also the role of cyclin-D1 are still undiscovered. For sure when the signal transduction pathways by which the UVA signals to cyclin-D1 will be understood, chemoprevention will target the critical elements in these pathways (30).

Another molecule that mediates apoptosis is Fas, a transmembrane protein. Fas ligand (FasL), a transmembrane protein that belongs to the tumor necrosis factor (TNF) family, induces apoptosis by binding to Fas receptor (FasR). FasL/R interactions play an essential role in the regulation of the immune system and the progression of cancer and the dysregulation of this interactions is considered to be essential for the development of skin cancer. In normal skin, Fas is expressed in cytoplasmic membranes of the basal cell layer but after UV radiation exposure the expression of Fas is up-regulated in the entire epidermis being again down-regulated after further UV exposure. That is why Fas staining is negative in BCC. However, BCCs diffusely express FasL and this may be an evidence of an escape from local immune surveillance by inducing apoptosis in the peripheral T lymphocytes (6,31).

In the light of above mentioned, BCCs generally occur on sun-exposed areas of the body. The face is the most exposed area of the body but there are a lot of BCCs described on the trunk. Usually the BCC lesions at this level are multiple and develop at a faster rate than BCCs located elsewhere on the body. There is also a significant number of BCCs arising on non-exposed areas of the body suggesting that there are also other risk factors for BCC than UV exposure (32,33) such as immunosuppression by immune-suppressing drugs (long term corticotherapy) or in AIDS patients with low CD4 count. Another environmental risk factor is exposure to arsenic which is a toxic metal widely found. Everyone is more or less exposed, however, farmers, refinery workers,

mare decât leziunile situate în orice altă parte a corpului. Un număr semnificativ de CBC apare pe zonele non-fotoexpușe sugerând faptul că există și alți factori de risc responsabili de apariția leziunilor în afară de razele UV^{32,33}. Printre acestea se numără imunosupresia dată de medicația imunosupresoare (corticoterapia de lungă durată) sau la pacienții cu SIDA și număr scăzut al CD4. S-a evidențiat că expunerea la arsenic care este un metal toxic larg răspândit în mediu, poate contribui la carcinogeneză. Toată populația este mai mult sau mai puțin expusă, dar cu un risc mai mare sunt fermierii, lucrătorii în rafinărie, cei care beau apă contaminată sau care locuiesc în apropierea zonelor industriale siderurgice. A fost descris un mecanism cocarcinogenic la nivelul pielii care implică arsenic anorganic și expunere la raze UV. S-a demonstrat că această combinație sporește fenotipul malign prin creșterea secreției MMP-9, a invazivității, a expresiei ciclonei-D1 și pierderii expresiei p16 (34).

Au fost descrise unele boli genetice rare care cresc riscul de CBC precum sindromul nevilor bazocelulari (sindromul Gorlin-Goltz) care determină apariția CBC multiple. O altă patologie este *xeroderma pigmentosum* care induce o sensibilitate notabilă la lumina soarelui (riscul dezvoltării CBC este de 10.000 ori mai mare la copiii care au această boală) (35) și riscul de a dezvolta un cancer de piele deoarece cei cu această patologie nu au capacitatea de a repara modificările ADN induse de razele UV (36).

Alte structuri implicate în susceptibilitatea de a dezvolta un CBC sunt proteinele care mediază procesul de detoxifiere și asta include răspunsurile individuale la radiațiile UV prin protejarea față de stresul oxidativ precum familia de enzime glutatation S-transferaza (GST). Ele sunt implicate în mecanismul de apărare celulară față de producția chimici nocivi produși fie endogen fie având sursă exogenă și pe care îi elimină. Radiațiile UV produc specii reactive de oxigen care peroxidează lipidele și deteriorează ADN-ul prin formare de hiperoxid, mai ales la nivelul pielii (6,37,38). Au fost descrise câteva polimorfisme ale GST(ex. GSTT1, GSTM1, GSTM3) asociate cu alterarea capacității de detoxifiere, influențând astfel riscul de apariție a CBC prin alterarea apărării împotriva stresului oxidativ

and people who drink contaminated water or live near smelting plants are exposed to higher levels. A co-carcinogenic mechanism with inorganic arsenic and UV co-exposure was described which enhances malignant phenotype by increasing MMP-9 secretion, invasiveness, cyclin-D1 expression and loss of p16 expression³⁴.

There have been described some rare genetic inherited diseases which increase the risk of BCC such as nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin-Goltz syndrome) that causes numerous BCCs. Another disease, *xerodermapigmentosum*, causes a notable sensitivity to sunlight (the risk of BCC is 10.000 times fold in children caring this disease)³⁵ and a high risk of skin cancer because people with this condition have almost no ability to repair DNA damage to the skin from UV rays³⁶.

Other structures involved in the susceptibility of developing BCC are the proteins that mediate detoxification processes and this includes individual responses to UV irradiation by protecting from oxidative stress. Glutathione S-transferase (GST) enzymes are one of them. They are involved in cells' defense mechanism against both endogenously produced harmful chemicals and against the ones from the environment, being responsible for their disposal. UV irradiation has been shown to produce reactive oxygen species which leads to lipid peroxidation and DNA damage through hydroperoxide formation, especially in skin cells (6,37,38). There have been described several polymorphisms of GST (e.g GSTT1, GSTM1, GSTM3) associated with impaired detoxification, thus influencing the risk for BCC development by altering defense against UV-induced oxidative stress and promoting a high UV sensitivity (32,39).

CYP2D6 gene encoding cytochrome P450 is involved in detoxification of photosensitizing agents (6). Through O-demethylation, it metabolizes and eliminates approximately 25% of clinically used drugs (40). CYP2D6 polymorphism is correlated with an increased number of BCCs because of the photosensitivity which is determined and sustained by this status (6,41).

indus de UV și promovând astfel sensibilitate crescută la razele UV (32,39).

Gena CYP2D6 care codifică citocromul P450 este implicată în detoxifierea agenților fotosensibilizanți (6). Prin O-demetilare aceasta metabolizează și elimină aproximativ 25% din substanțele medicamentoase utilizate în clinică (40). Polimorfismul CYP2D6 se corelează cu creșterea numărului de CBC prin creșterea fotosensibilității pe care acest statut o poate determina și susține (6,41).

KERATOZA ACTINICĂ (KA) SAU KERATOZA SOLARĂ

KA este o leziune cutanată frecventă și rezultă în urma proliferării keratinocitelor epidermice transformate neoplazic. Aceste transformări neoplazice apar ca urmare a expunerii cumulative la radiațiile UV. De aceea KA sunt tipic localizate la nivelul suprafețelor cutanate foto-expuse, precum fața, scalpul fără păr, fețele dorsale ale mâinilor (42).

Deși expunerea la UV are efecte benefice asupra pielii, expunerea excesivă induce activarea cascadelor de semnal molecular la nivel celular cu producerea inflamației, imunosupresiei, alterarea apoptozei și diferențierea celulară aberantă. Prin cumulara în timp a acestor mecanisme se produce mutageneza și, în final, carcinogeneza (43). Deoarece efectele radiației UV la nivel cutanat sunt complexe nu se cunoaște încă pe deplin legătura dintre toți mediatorii implicați în apariția și evoluția KA (44).

Caracteristicile fenotipice întăresc rolul radiației UV în patogeneza KA. Astfel, sunt mai frecvent afectați indivizii cu pielea deschisă la culoare (Fitzpatrick 1 sau 2). Leziunile apar predominant pe suprafețele cutanate foto-expuse. În plus, țările mai apropiate de ecuator prezintă o prevalență mai ridicată a KA, cu o incidență de aproximativ 60% la australienii cu vârste peste 40 de ani (45). S-a observat că utilizarea regulată a cremelor de fotoprotecție limitează apariția de noi leziuni de KA (46).

Mai mult decât atât, istoricul de arsuri solare crește riscul de apariție al KA. Astfel, un studiu realizat în Australia pe 2045 de locuitori cu vârste cuprinse între 20 și 69 de ani ce au prezentat șase sau mai multe arsuri solare dureroase de-a lungul vieții, au înregistrat o probabilitate crescută de

ACTINIC KERATOSIS (AK) OR SOLAR KERATOSIS

AK is a common skin lesion resulting from the proliferation of transformed neoplastic epidermic keratinocytes. These neoplastic transformations appear after cumulative exposure to UV radiation. Therefore AKs are typically found on sun-exposed skin such as the face, balding scalp, and back of the hands (42).

Although UV exposure has some beneficial effects on the skin, excessive exposure induces the activation of cascades of molecular signaling and abnormal cellular differentiation. Cumulatively, these mechanisms produce mutagenesis and, finally, carcinogenesis⁴³. Because the effects of UV radiation on the skin are complex, it is not yet fully known how the mediators of development and progression of AK are connected (44).

The phenotypic features confirm the role of UV radiation in the pathogenesis of AK. Thus, fair skinned individuals (Fitzpatrick 1 or 2) are more affected. The lesions are mostly located on sun-exposed areas. In addition, countries that are situated near the Equator have a higher prevalence of AK, with up to 60% of Australians over the age of 40 (45). It was demonstrated that regular use of photoprotection creams limits the development of new AKs (46).

Moreover, history of prior sunburns increases the risk of development of AK. There by, a study performed in Australia in 2045 inhabitants aged between 20 and 69 years old who presented six or more painful sunburns throughout life, recorded higher probability to develop an AK ([OR] 1.47, 95% CI 1.01-2.14). Another study, a cohort type, made in 197 inhabitants of the same Australian state showed that only one episode of sunburn in childhood increases the risk of development of AK⁴⁷.

Chronic exposure to UV radiation plays a central role in pathophysiology of AK, (48) suggested by the term "actinic" referring to "radiation" and the synonym "solar keratosis".

Clinic evolution of AK is controversial. Studies showed rates of progression to SCC between 0 to 0.075% per lesion per year, with

apariție a KA ([OR] 1.47, 95% CI 1.01-2.14). Un alt studiu de tip cohortă realizat pe 197 locuitori ai aceluiași stat australian a arătat că doar un singur episod de arsură solară în copilărie crește riscul de dezvoltare al KA(47).

Expunerea cronică la radiații UV joacă un rol central în fiziopatologia KA (48) aspect sugerat și de termenul "actinică" care se referă la "radiație" dar și de sinonimul "keratoză solară".

Evoluția clinică a KA este una controversată. Studiile efectuate au arătat o rată de progresie către CSC cuprinsă între 0-0.075% pe leziune pe an, cu un risc de 0.53% pe leziune la pacienții cu istoric de cancer cutanat non-melanocitar. Rata de regresie a leziunilor unice variază între 15% și 63% după 1 an. Datele disponibile referitoare la recurența leziunilor unice după un an de regresie indică valori cuprinse între 15-53%. Regresia spontană completă variază între 0% și 21% cu o recurență de 57% (49).

CARCINOMUL SPINOCELULAR (CSC) ȘI PROGRESIA KA CĂTRE CSC INVAZIV

CSC poate deriva dintr-o KA, dintr-un CSC in situ sau poate apărea pe tegument aparent normal. Se consideră că cele care se formează pe KA sunt mai puțin agresive decât alte tipuri de CSC, având o rată mai mică de metastazare⁵⁰. Acest subiect rămâne totuși unul controversat. Deși puține KA progresează către CSC datele existente sugerează că aproximativ 60% dintre CSC apar pe KA pre-existente (51).

Datorită etiologiei comune cu KA, CSC prezintă un profil de incidență similar cu aceasta. Astfel, CSC afectează în principal indivizii cu fototip deschis, de vârstă medie sau vârstnici cu expunere intensivă la radiații UV datorită ocupației sau ariei geografice apropiate de ecuator. Distribuția anatomică a leziunilor de CSC este foarte asemănătoare cu cea pentru KA, cu mențiunea că afectează mai frecvent regiunea cap-gât și foarte rar fețele laterale ale antebrațelor și fețele dorsale ale mâinilor.

Radiația UV este considerată a fi esențială în progresia KA către CSC, însă mecanismele nu sunt pe deplin elucidate. Pentru a se înțelege acest proces au fost efectuate studii ce au urmărit efectele radiației UV asupra factorului de creștere de transformare (TGFβ1)/calea Smads și p53 pe tegument normal și pe leziuni de KA. Rezultatele

a risk of up to 0.53% per lesion in patients with previous history of non-melanoma skin cancer. Rates of regression of unique lesions vary between 15% and 63% after 1 year. Available data related to the recurrence of single lesions 1 year after regression show values between 15-53%. Spontaneous complete regression rates range from 0% to 21% with recurrences in 57%⁴⁹.

SQUAMOUS CELL CARCINOMA (SCC) AND PROGRESSION OF AK TO INVASIVE SCC

SCC can develop from an AK, SCC in situ or can develop on apparently normal skin. It is considered that those which appear on AK are less aggressive than other types of SCC, with a lower rate of metastasis (50). This topic remains though controversial. Although few AK progress to SCC, available data indicates that up to 60% of SCC appear on a pre-existent AK (51). Because of its common etiology with AK, SCC has a similar incidence. Thus, SCC affects mainly fair-skinned individuals, with middle-aged or elderly, with intensive exposure of UV radiation through their occupation or geographic area close to the Equator. The anatomic distribution of the lesions of SCC is very similar to the AK, noting that it affects more frequently the head-neck region and very rarely the lateral aspects of the forearms and the dorsal aspects of the hands.

UV radiation is considered to be essential in progression of AK to SCC but the mechanisms are not fully elucidated. To understand this process, studies that have analyzed the effects of the UV radiation on the transforming growth factor beta 1 (TGFβ1)/Smads pathway and p53 in normal skin and AK were made. The results showed that high-dose UV radiation contributes to AK progression to SCC through the suppression effect of TGFβ1/Smad pathway (52).

Conclusions

In the light of what was mentioned above, progress in discovering environmental and genetic risk factors, the biology of cancer cells, and the contribution of aberrations in processes

au arătat că dozele crescute de radiații UV contribuie la progresia KA către CSC prin efectul supresor realizat asupra căii TGFβ1/Smads⁵².

Concluzii

În lumina aspectelor abordate anterior este evident că s-au făcut progrese în ceea ce privește descoperirea factorilor de mediu și a celor genetici, biologia celulelor canceroase și contribuția anomaliilor din procese precum apoptoza, proliferarea celulară, diferențierea și semnalizarea în carcinogeneză dar etiologia cancerelor de piele nonmelanocitare este încă neclară și foarte controversată.

such as apoptosis, cell proliferation, differentiation and signalling to carcinogenesis was made, but the etiology of non-melanoma skin cancer is still unclear and highly controversial.

Bibliografie/ Bibliography

1. Jackson, R., 2001. Elderly and sun-affected skin- Distinguishing between changes caused by aging and. *Canadian Family Physician*, Volume 47, pp. 1236-1243.
2. Parkin, D., Bray, F., Ferlay, J. & Pisani, P., 2002. Global cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians* , Volume 55, pp. 74-108.
3. Bauer, A., Diepgen, T. & Schmitt, I., 2011. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *British Journal of Dermatology*, Volume 165, pp. 612-625.
4. Schmitt, J., Diepgen, T. & Bauer, A., 2010. Occupational exposure to non-artificial UV light and non-melanocytic skin cancer – a systematic review concerning new occupational disease. *Journal of the German Society of Dermatology*, Volume 8, pp. 250-64.
5. Corona, R. et al., 2001. Risk Factors for Basal Cell Carcinoma in a Mediterranean Population: Role of Recreational Sun Exposure. *Arch Dermatol*137(9):1162-1168., 137(9), pp. 1162-1168.
6. Tilli, M. et al., 2005. Molecular Aetiology and Pathogenesis of Basal Cell Carcinoma M.L.J. Tilli; M.A.M. Van Steensel; G.A.M. Krekels; H.A.M. Neumann; F.C.S. Ramaekers. 152(6), pp. 1108-1124.
7. Polakowska, R., Piacentini, M. & Bartlett, R. e. a., 1994. Apoptosis in human skin development: morphogenesis, periderm, and stem cells. *Dev Dyn* , Volume 199, pp. 176-188.
8. Weil, M., Raff, M. & Braga, V., 1999. Caspase activation in the terminal differentiation of human epidermal keratinocytes. *Curr Bio*, Volume 9, pp. 361-4.
9. Timares, L., Katiyar, S. & Elmet, C., 2008. DNA damage, apoptosis and Langerhans cell activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol* , Volume 84, pp. 422-36.
10. Schwarz, T. & Beissert, S., 2013. Milestones in photoimmunology. *J Invest Dermatol* , Volume 133.
11. DiGiovanna, J. & Kraemer, K., 2012. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* , Volume 132, pp. 85-796.
12. Kastan, M., Onyekwere, O. & Sidransky, D. e. a., 1991. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res*, Volume 51, pp. 6304-11.
13. Katayama, H., Sasai, K. & Kawai, H. e. a., 2004. Phosphorylation by aurora kinase A induces Mdm2-mediated destabilization and inhibition of p53. *Nat Genet* , Volume 36, pp. 55-62.
14. Hall, P., McKee, P. & Dover, R. e. a., 1993. High levels of p53 protein in UV-irradiated normal human skin. *Oncogene*, Volume 8, pp. 203-7.
15. Vogt Sionov, R. & Haupt, Y., 1999. The cellular response to p53: the decision between life and death. *Oncogene*, Volume 18, pp. 6145-57.
16. Brash, D. et al., 1996. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Investig Dermatol Symp Proc*, pp. 136-142.

17. Taguchi, M., Watanabe, S. & Yashima, K. e. a., 1994. Aberrations of the tumor suppressor p53 gene and p53 protein in solar keratosis in human skin. *J Invest Dermatol*, Volume 103.
18. Garland, C., Garland, F. & Gorham, E., 2003. Epidemiologic evidence for different roles of ultraviolet A and B radiation in melanoma mortality rates. *Ann Epidemiol*, Volume 13, pp. 395-404.
19. Agar, N. et al., 2004. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: a role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Volume 101, pp. 4954-9.
20. Hruza, L. & Pentland, A., 1993. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol*, Volume 100, pp. 35-41.
21. Kripke, M., Cox, P., Alas, L. & Yarosh, D., 1992. Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Volume 89, pp. 7516-20.
22. Jacob, 1824. Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eyelids and other parts of the face. *Dublin Hospital Rep*, Volume 4, pp. 232-9.
23. Saldanha, G., Fletcher, A. & Slater, D., 2003. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update- Review. *Br J Dermatol*, 148(2), pp. 195-202.
24. Walling, H. et al., 2004. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management- Review. *Cancer Metastasis Rev.*, 23(3-4), pp. 389-402.
25. Mithoefer, A., Supran, S. & Freeman, R., 2002. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transp*, Volume 8, pp. 939-44.
26. Staibano, S. et al., 2001. Interaction between bcl-2 and p53 in neoplastic progression of basal cell carcinoma of head and neck. *Anticancer Res*, 21(6A), pp. 3757-3764.
27. Wikonkal, N., Berg, R. & van Haselen, C. e. a., 1997. Bcl-2 versus p53 protein expression and apoptotic rate in human nonmelanoma skin cancers. *Arch Dermatol*, Volume 133, pp. 599-602.
28. Rosenstein, B., Phelps, R. & Weinstock, M. e. a., 1999. p53 mutations in basal cell carcinomas arising in routine users of sunscreen. *Photochem Photobiol*, Volume 70, pp. 798-806.
29. Bolshakov, S., Walker, C., Strom, S. & al., e., 2003. p53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res*, Volume 9, pp. 228-34.
30. Yu-Ying He, S.E.C.L.F.C.F.C., 2009. UVA-induced cell cycle progression is mediated by ADAM/EGFR/AKT/Cyclin D1 pathways in keratinocytes. *Cancer Res*, p. Authors manuscript.
31. Filipowicz, E., Adegboyega, P. & Sanchez, R. e. a., 2002. Expression of CD95 (fas) in sun-exposed human skin and cutaneous carcinomas. *Cancer*, Volume 94, pp. 814-9.
32. Lear, J., Heagerty, A. & Smith, A. e. a., 1996. Multiple cutaneous basal cell carcinomas: glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1) and cytochrome P450 (CYP2D6, CYP1A1) polymorphisms influence tumour numbers and accrual. *Carcinogenesis*, Volume 17, pp. 1891-6.
33. Gallagher, R., Bajdik, C. & Fincham, S. e. a., 1996. Chemical exposures, medical history, and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Volume 5, pp. 419-24.
34. Yang Sun, C. K. C. R. M. M. P. W., 2009. Arsenic Transformation Predisposes Human Skin Keratinocytes To UV-induced DNA Damage Yet Enhances Their Survival Apparently by Diminishing Oxidant Response. *Toxicol Appl Pharmacol*. PubMed
35. Bowden, N. A., NJ, B., Ashton, K. A. & Baines, K. J., 2015. Understanding Xeroderma Pigmentosum Complementation Groups Using Gene Expression Profiling after UV-Light Exposure. *Intl J Mol Sci*, 16(7), p. 15985-15996..
36. Cleaver, J., 2005. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair.. *Nat Rev Cancer*, 5(7), pp. 564-73.
37. Pi J, He Y, Bortner C, Huang J, Liu J, Zhou T, Qu W, North SL, Kasprzak KS, Diwan BA, Chignell CF, Waalkes MP2005. Low level, long-term inorganic arsenite exposure causes generalized resistance to apoptosis in cultured human keratinocytes: potential role in skin cocarcinogenesis. *Int J Cancer*.116:20-26.
38. Ichihashi M, Ueda M, Budiyanoto A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, Tsuru K, Horikawa T 2003. UV-induced skin damage. *Toxicology* ;189:21-39
39. Kerb, R., Brockmoller, J., Reum, T. & Roots, I., 1997. Deficiency of glutathione S-transferases T1 and M1 as heritable factors of increased cutaneous UV sensitivity. *J Invest Dermatol*, Volume 108, pp. 229-32.
40. Wang, B. et al., 2009. New insights into the structural characteristics and functional relevance of the human cytochrome P450 2D6 enzyme“Rev. 41 (4): 573-643.. *Drug Metab*, 41(4), pp. 573-643.
41. Ramachandran, S., Hoban, P. & Ichii-Jones, F. e. a., 2000. Glutathione S-transferase GSTP1 and cyclin D1 genotypes: association with numbers of basal cell carcinomas in a patient subgroup at highrisk of multiple tumors. *Pharmacogenetics*, Volume 10, pp. 545-56.
42. Frost, C. & Green, A., 1994. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*, Volume 131, pp. 455-64.
43. Wang, L., Eng, W. & Cockerell, C., 2002. Effects of ultraviolet irradiation on inflammation in the skin. *Adv Dermatol*, Volume 18, pp. 247-86.
44. Berman, B. & Cockerell, J., 2013. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(1), pp. 10-19.

45. Marks, R., Foley, P. & Goodman, G. e. a., 1986. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*, Volume 115, pp. 649-655.
46. Naylor, M., Boyd, A. & Smith, D. e. a., 1995. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*, Volume 131, pp. 170-175.
47. Green, A., Beardmore, G. & Hart, V. e. a., 1998. Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol*, Volume 19.
48. Harvey, I. et al., 1996. Nonmelanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer*, pp. 1032-1037.
49. Werner, R. et al., 2013. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*, Volume 169, pp. 502-518.
50. Lund, H., 1965. How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize?. *Arch Dermatol*, Volume 92, pp. 635-37.
51. Marks, R., Rennie, G. & Selwood, T., 1998. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*, 1(795).
52. Dan, X. et al., 2013. The effect of ultraviolet radiation on the transforming growth factor beta 1/Smads pathway and p53 in actinic keratosis and normal skin. *Archives of Dermatological Research*.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Asis. univ. dr. Raluca Popescu
Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România
Spitalul Clinic Colentina, Secția Dermatologie I,
Str. Ștefan cel Mare nr. 19-21, București, România. Tel +4 021 317.32.45
e-mail: rlc.popescu@gmail.com

Correspondance address:

Asis. univ. dr. Raluca Popescu,
Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania,
Colentina Clinical Hospital, Dermatology Department,
19-21 Stefan cel Mare Street, Bucharest, Romania. Phone: +4 021 317.32.45;
e-mail: rlc.popescu@gmail.com.