

Молекулярные механизмы развития базально-клеточной карциномы, ассоциированной с наследственными синдромами

Снарская Е.С., Полубояров А.А.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

В последние годы появились инновационные данные, касающиеся патогенетических механизмов, ведущих к развитию ряда эпителиальных новообразований кожи, таких как сигнальный путь "Hedgehog" и "Wnt". Повреждения молекулярных механизмов в этих сигнальных путях впервые были выявлены при некоторых наследственных заболеваниях и разных типах опухолей, в том числе и при базально-клеточной карциноме кожи. Впервые было установлено, что "Hedgehog"- и "Wnt"-сигналинг способны контролировать активность основных генов, участвующих в процессах морфогенеза. Представлен обзор генетического синдрома Горлина–Гольтца, ассоциированного с ранним развитием базально-клеточного рака кожи, с позиций его генетической основы и молекулярных механизмов патогенеза, вызывающих развитие множественных опухолей при этом заболевании. Генетические факторы, способствующие повышению частоты хромосомных мутаций, одновременно предрасполагают и к развитию рака.

Ключевые слова: базально-клеточная карцинома кожи; сигнальный путь "Hedgehog" и "Wnt"; генетические синдромы; синдром Горлина–Гольтца.

MOLECULAR MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF BASAL-CELL CARCINOMA ASSOCIATED WITH HEREDITARY SYNDROMES

Snarskaya E.S., Poluboyarov A.A.

I.M. Setchenov First Moscow Medical University, 119991, Moscow, Russia

New data on the pathogenetic mechanisms leading to the development of epithelial neoplasm of the skin, such as Hedgehog and Wnt signal pathways, were obtained recently. Impairments of the molecular mechanisms in these signal pathways were detected for the first time in some hereditary diseases and various tumors, including cutaneous basal-cell carcinoma. It was for the first time revealed that Hedgehog and Wnt signaling regulated the activities of the main genes involved in the morphogenesis processes. Gorlin-Goltz genetic syndrome is associated with early development of basal-cell cutaneous cancer. The genetic base and the molecular mechanisms of the pathogenesis, causing the development of multiple tumors in this syndrome, are discussed. The genetic factors promoting a higher incidence of chromosome aberrations simultaneously promote the development of cancer.

Key words: basal-cell cutaneous carcinoma; Hedgehog and Wnt signaling; genetic syndromes; Gorlin-Goltz syndrome.

Базально-клеточная карцинома (БКК) (син.: базально-клеточный рак кожи, базалиома) характеризуется широким фенотипическим разнообразием и различными гистопатологическими подтипами [1], составляя до 75% от всех эпителиальных немеланоклеточных новообразований кожи [2]. В 80–90% случаев БКК поражает открытые участки кожи, являясь не только междисциплинарной, но и косметической проблемой пациентов [3]. В последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в понимании биологии БКК и, следовательно, появились новые перспективы в терапии сложных неоперабельных и рецидивных клинических вариантов опухоли.

Как правило, БКК наблюдается у лиц старше 40 лет, но при наличии генодерматозов или выраженного иммунодефицита клинические проявления могут отмечаться в более раннем возрасте [3]. Известно, что в рамках прогрессирования ряда генодерматозов и наследственных синдромов одним из отягчающих их течение моментов является развитие БКК. К ним относятся синдромы Горлина–Гольтца, Расмуссена, Ромбо, Базекса–Дюпре–Кристолла, пигментная ксеродерма, альбинизм, фолликулярный дискератоз Дарье, при которых изменяется эпидермальная пигментация, нарушаются репаративные процессы и увеличивается риск УФ-

Сведения об авторах:

Снарская Елена Сергеевна, доктор мед. наук, профессор (snarskaya-dok@mail.ru); Полубояров Александр Александрович, врач-ординатор (apoluboyarov@gmail.com).

Corresponding author:

Snarskaya Elena, MD, PhD, D.Sc, prof. (snarskaya-dok@mail.ru).

индуцированной онкогенной трансформации или поддерживается генотипическая нестабильность в эпидермисе [3]. Роль иммунной системы в виде системного или местного иммунного компромисса в провоцировании повышенного риска БКК может быть связана с ослаблением иммунного контроля над онкогенными вирусами. Дополнительными факторами риска являются меланодефицитный фототип кожи (I–II по Фицпатрику), злоупотребление солнечной инсоляцией, воздействие мышьяка, каменноугольной смолы и радиационного облучения, хотя, безусловно, кумулятивный эффект УФ-излучения является наиболее важным фактором развития и прогрессирования эпителиальных новообразований кожи [3]. Развитие БКК также часто ассоциируется с целым рядом других поражений кожи, в частности с эпителиальными новообразованиями в этой же или ближайшей анатомической области: бородавками, акрохордонами, папилломами, нейрофибромами, невусами, аденомами сальных желез, гемангиомами, кистами волосяных фолликулов, пиломатриксами, себорейным или актиническим кератозом и др., которые так распространены, что их сосуществование с БКК может быть и случайным совпадением [3].

Наследственные генетические факторы реализуются быстрее при воздействии целого ряда внешних канцерогенных факторов (ионизирующее и избыточное солнечное излучение, агрессивные химические вещества), которые способствуют повышению частоты и выраженности хромосомных мутаций, одновременно предрасполагая и приводя, в перспективе, к развитию опухолей, что соответствует общепринятой концепции клональной природы рака и подтверждается высокой частотой его у больных с генетическими синдромами [4].

Такие особенности структуры генома, как герминальные мутации генов-супрессоров и генов системы репарации ДНК и наследственный полиморфизм некоторых онкогенов, имеют непосредственное отношение к формированию групп онкологического риска, как в семьях с отягощенной наследственностью, так и в популяциях здоровых индивидуумов. Методы молекулярной генетики открывают принципиально новые возможности диагностики наследственных заболеваний, основанные на исследовании мутантных аллелей у предполагаемых носителей патологических мутаций [5].

Потеря функций антионкогенов в опухолевых клетках происходит, как правило, в результате инактивации обоих аллелей. Предполагается, что утрата в результате делеции одного аллеля создает возможность для проявления фатальных рецессивных мутаций в оставшемся (теория Кнадсена) [5]. Особое место в плане медико-генетического тестирования занимает детекция герминальных мутаций этой группы генов, с большой частотой (иногда более 90%) обнаруживаемых у пациентов, членов их семей или в популяциях с повышенной частотой опухолевых заболеваний. Существующая в таких семьях высокая фоновая частота мутаций определяет более ранние сроки возникновения наследуемых опухолей

по сравнению со спорадическими, имеющими сходные локализации и тип гистологической структуры [5]. Выявление патогенных герминальных мутаций позволяет не только предупреждать рождение больных детей, но и проводить, что особенно важно, досимптоматическую диагностику при онкологических заболеваниях, успех борьбы с которыми зависит от сроков начала лечения или профилактических мероприятий [5].

Несмотря на то, что каждый из вышеперечисленных синдромов носит врожденный характер и развивается уже в раннем детстве, многие из них сопровождаются развитием злокачественных новообразований в более зрелом возрасте [6].

Такие гены, как *PTCH1* (Patched homolog 1) и *Int*, и молекулярные сигнальные пути играют важную роль в развитии и росте этих опухолей. Особое значение в развитии эпителиальных опухолей кожи имеют сигнальные пути "Hedgehog" и "Wnt" [1], изучение которых играет огромную роль в процессе создания современных неинвазивных методов терапии различных форм базально-клеточного рака кожи.

Сигнальный путь "Hedgehog" (Hh) представляет собой ключевой молекулярный регулятор развития млекопитающих и имеется в огромном множестве живых организмов – от мух до людей [7]. Он описан у мушки-дрозофилы докторами А. Nusslein-Volhard и Е. Wieschaus в 1980 г. [7]. Установлено участие сигнального пути "Hedgehog" в регуляции клеточной дифференцировки, пролиферации и механизмах канцерогенеза. Впервые связь его с развитием рака была показана в исследованиях синдрома Горлина–Гольца в 1996 г. Позднее была установлена его роль в развитии лейкемии, рака легких и рака кишечника [7].

Потеря секреции белка Hh приводит к формированию эмбрионов в виде колючих шаров, напоминающих ёжика (этим объясняется и название гена, Hh в переводе с английского – *ёжик*). Hh-сигнальный путь играет важную роль во многих процессах во время эмбриогенеза и сохраняет свою активность в последующем, принимая участие в структурировании органов и тканей, клеточной пролиферации и дифференцировке, формировании асимметрии, поддержании популяции стволовых клеток. Повреждения данного сигнального пути выявляются при некоторых врожденных дефектах и разных типах опухолей, в том числе и при базально-клеточном раке кожи. Hh-сигналинг контролирует активность генов, участвующих в процессах морфогенеза [2].

Активность Hh-сигналинга у взрослых существенно снижена по сравнению с таковой в период эмбриогенеза. Мутации, приводящие к патологической активности этого сигнального пути, определяются в 90% случаев базально-клеточного рака кожи. У пациентов обнаружена мутация в гене *PTCH1*, обуславливающая дисфункцию рецептора *PTCH1* в виде лиганднезависимой активации и, как следствие, к стойкому снижению (супрессии) трансмембранного белка (Smo) и, следовательно,

патологической активации Hh-сигнального пути. Сегодня хорошо известно несколько различных молекулярных механизмов активации Hh-сигнального пути [2].

Первый механизм ассоциирован с мутациями в различных генах опухолевой клетки, кодирующих протеины Hh-каскада. Возможны инактивирующие повреждения гена *PTCH1* или активирующие мутации гена *Smo*. В любом случае возникает лигандзависимая активация Hh-сигналинга в опухолевой клетке, приводящая к избыточной транскрипции генов мишеней. Этот механизм изучен подробно при развитии БКК, медуллобластомы и некоторых редких вариантов рабдомиосарком [2].

Второй механизм – лигандзависимая стимуляция Hh-сигналинга, связана с избыточной экспрессией Hh-лиганда, которая приводит к гиперстимуляции Hh-сигнального пути в клетках окружения, в результате чего в последних увеличивается экспрессия паракринных ростовых факторов, в том числе фактора роста эндотелия сосудов – Vascular endothelial growth factor (VEGF) – сигнального белка, вырабатываемого клетками для стимулирования ангиогенеза: образования эмбриональной сосудистой системы и роста новых сосудов в уже существующей сосудистой системе. Повышенная экспрессия Hh-лиганда обнаружена при колоректальном раке, раке предстательной и поджелудочной желез. Этот механизм активации роста опухоли рассматривается как первичный при немутированных опухолевых субтипах [2].

С 2012 г. Администрация продуктов питания и медикаментов США одобрила клиническое использование искусственно созданного ингибитора основного сигнального пути "Hedgehog" для лечения местного и метастатического базально-клеточного рака кожи. Дальнейшие исследования в этой области позволят найти новые сферы применения ингибиторов сигнального пути "Hedgehog" [7].

Сигнальный путь "Wnt" – один из внутриклеточных сигнальных путей животных, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей [8]. Название "Wnt" – это комбинация "Wg" (*wingless*) и "Int." (бескрылый ген *Int*) [9]. Ген дрозофилы *wingless* первоначально был идентифицирован по рецессивной мутации, подавляющей у мушки развитие крыльев [10]. Гомологичный ген позвоночных *Int* вначале изучали в связи с присутствием в его локусе нескольких участков интеграции генома вируса рака молочных желез мыши. Исследование функций этих двух генов привело к открытию целого класса лигандов, регулирующих эмбриональное развитие животных [10].

У человека семейство Wnt насчитывает 19 представителей. Все белки Wnt представляют собой значительно модифицированные гликопротеины размером около 40 кД, которые обладают биологическими чертами, свойственными секреторируемым факторам роста. Полагают, что для их биологической активности крайне важны посттрансляционные липидные модификации [11]. В настоящее время выделяют три

сигнальных каскада, активируемых белками семейства Wnt: канонический (β -катениновый путь) и два неканонических (Wnt/Ca-сигнальный и путь клеточной поляризации) [11].

Следует подчеркнуть, что классический Wnt-сигнальный путь так же, как и рассмотренный выше сигнальный путь Hh, участвует в самовоспроизведении различных эпителиальных стволовых клеток. Вместе с тем его повышенная активность отмечается при целом ряде опухолевых заболеваний, в частности при раке кожи, кишечника, простаты, яичников, груди [5]. По мнению исследователей, изучающих Wnt-белки в клетках злокачественных новообразований, высокая активность данного сигнального каскада свидетельствует о пролиферации и накоплении стволовых клеток в опухолевой ткани [5].

Наиболее убедительные доказательства участия генов *Wnt* в инициации опухолевого процесса в молочных железах были получены в работе E. Gunther и соавт. [5]. Экспериментальная модель позволила получить исключительно важные данные о туморогенности Wnt-зависимых сигнальных каскадов, так как достоверно установлено, что "включение" экспрессии гена *Wnt1* приводит к малигнизации эпителия молочных желез мышей с развитием визуально определяемой опухоли [5].

Синдром Горлина–Гольтца

Роль патологической активности Hh-сигнального пути в канцерогенезе была изучена у пациентов с синдромом базально-клеточного невуса, также известного как синдром Горлина–Гольтца, – заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, с полной пенетрантностью и различной экспрессивностью генов [2]. Заболевание было выделено как пятый фактоматоз в связи с обнаружением у больных неврологических и офтальмологических симптомов [12].

Распространенность синдрома варьирует от 1 случая на 56 000 до 1 на 164 000 человек. Приблизительно у 0–4% людей с множественными БКК обнаруживают синдром базально-клеточного невуса. Мужчины и женщины одинаково подвержены заболеванию [1], однако чаще болеют женщины.

В 1996 г. было впервые обнаружено, что мутации зародышевой линии в гене *PTCH* в хромосоме 9q22.3 являются основой синдрома базально-клеточного невуса, также было установлено, что соматические мутации гена *PTCH* обнаруживаются и при единичных БКК. Ген *PTCH* кодирует одноименный трансмембранный протеиновый рецептор, который играет важную роль в сигнальном пути Sonic hedgehog и действует как опухолевый супрессор [1].

При мутациях *PTCH* Sonic hedgehog теряет способность связываться с *PTCH* и не происходит подавление активного белка SMO. Это приводит к активации сигнального пути передачи Hh и в конечном счете к развитию базально-клеточного рака кожи [1]. Кроме того, у лиц с этим синдромом был выявлен широкий круг мутаций, таких как встраивания, делеции, бессмысленность генов, однако в настоящее время доказательств генотипически-фенотипиче-

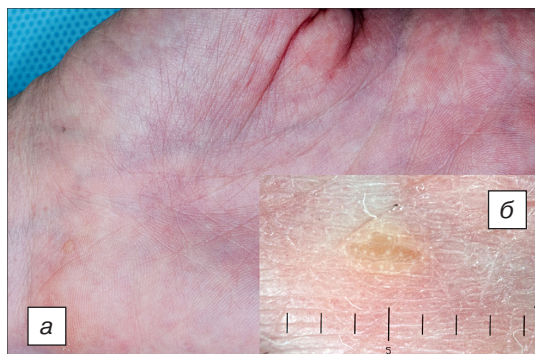


Рис. 1. Синдром Горлина–Гольтца: точечные углубления – «кисты» на ладонях.
а – клиническая картина; б – дерматоскопия.

ской взаимосвязи пока нет [1]. У этих больных также существуют различные *in vivo* механизмы инактивации *PTCH*, что проявляется морфологическим различием опухолей у одного и того же пациента, возможно, связанным с нехваткой аллели дикого типа или с супрессорным характером мутации [1].

Спектр клинических проявлений заболевания может варьировать как в пределах одной семьи, так и между не связанными друг с другом больными. Тем не менее большинство пациентов с синдромом базально-клеточного невуса имеют характерный фенотип, включающий макроцефалию, выступающие лобные кости черепа, гипертелоризм, скелетные дефекты и точечные углубления – «кисты» на ладонях [1]. Эти углубления связаны с отсутствием кератина из-за запаздывания процессов созревания эпителиальных клеток в этих очагах. Подобные характерные «кисты» располагаются в области ладоней и подошв и представляют собой точечные вдавления с отвесными краями, розовато-красным дном, до нескольких миллиметров в диаметре и глубиной

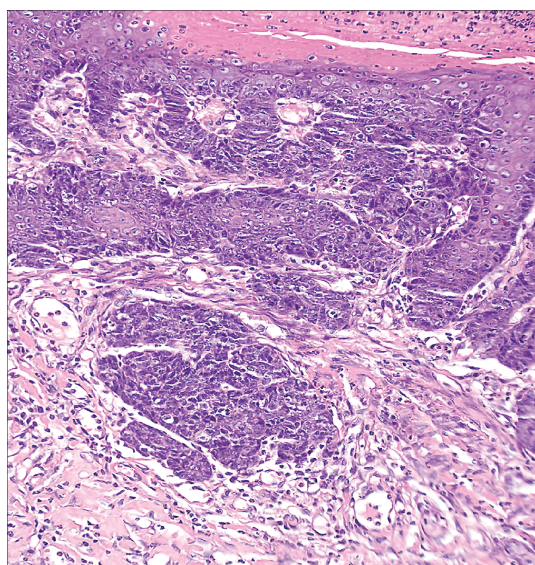


Рис. 2. Гистологическая картина базально-клеточной карциномы кожи при синдроме Горлина–Гольтца. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.



Рис. 3. Синдром Горлина–Гольтца: множественные базально-клеточные карциномы на коже спины.

до 1 мм. На более крупных элементах заметно исчезновение кожного узора (рис. 1). Точечные углубления на ладонях и подошвах нередко появляются раньше других кожных проявлений синдрома и ассоциируются с ним в 70–80% случаев. На дне углублений почти всегда видны телеангиоэктазии. Количество углублений (диагностическое количество равно 3) иногда может достигать нескольких сотен [3]. При гистологическом исследовании выявляются дефекты рогового слоя с истончением остальных слоев эпидермиса и появление дополнительных эпителиальных тяжей, состоящих из мелких типичных базалоидных клеток [12] (рис. 2).

Базалиомы могут быть врожденными, хотя чаще появляются в позднем детском возрасте, но обычно до 35 лет [3]. Женщины составляют около 90% всех больных синдромом. Самые частые проявления – БКК, которые по внешнему виду напоминают меланоцитарные невусы или фибромы при болезни Реклингхаузена. Вначале это мелкие, круглые, полшаровидные или слегка уплощенные элементы плотной консистенции, с гладкой поверхностью,



Рис. 4. Синдром Горлина–Гольтца: множественные одонтогенные кисты нижней челюсти.

цвета нормальной кожи или желтовато-коричневые. На поверхности их могут быть телеангиоэктазии, милиумподобные образования [12] (рис. 3).

Для установления диагноза требуется наличие следующих симптомов: появление множественных диссеминированных базалиом в первые два десятилетия жизни, мезенхимальные дефекты в скелете (кисты костей), псевдогипопаратиреоидизм, семейное предрасположение и др.

С. Oley и соавт. [12] описали родословную семью, у членов которой наблюдались множественные базалиомы, поредение ресниц, бровей, волос скальпа и других участков, множественные белые угри при отсутствии других проявлений синдрома Горлина—Гольца. Наследование происходило по аутосомно-доминантному типу. Не менее характерными признаками для синдрома являются доброкачественные одонтогенные кисты верхних и нижних челюстей, являющиеся причиной выпадения зубов уже к 25—30 годам. Кисты чаще возникают в первой декаде жизни и наблюдаются у 65—75% больных [12] (рис. 4).

В 1981 г. был описан случай семейного заболевания проявившегося червеобразной атрофодермией, милиумами, гипотрихозом, трихоэпителиомами, БКК и периферической вазодилатацией, сопровождающейся цианозом. В дальнейшем описано несколько подобных случаев, получивших название синдрома Ромбо. Первые клинические признаки синдрома развиваются в детском возрасте и проявляются в виде развития фолликулярной атрофии открытых участков кожи в сочетании с цианозом кожного покрова [1]. Выраженная цианотичная эритема в области кистей и стоп, цианоз губ появляются в возрасте 7—10 лет. В первые годы жизни ресницы и брови нормальные, позднее происходит их частичное выпадение и неравномерный рост. Появление трихоэпителиом и БКК на открытых участках кожи рассматривают как позднюю стадию развития синдрома [12]. Гистопатология не отличается от таковой при червеобразной атрофодермии, трихоэпителиоме и базалиоме, в зависимости от локализации биопсии [13].

В рамках молекулярно-биологических исследований, проведенных у пациентов с наследственными синдромами, была изучена возможность применения молекулярной терапии для лечения множественных БКК. Была показана эффективность лечения метастатических и/или неоперабельных форм базально-клеточного рака и безопасность фармакокинетики, искусственно синтезированной молекулой ингибитора основного сигнального пути Hedgehog (SMO) – GDC-0449. Из 33 пациентов, получавших лечение, у 18 наблюдался объективный ответ на GDC-0449, что проявлялось в виде устойчивого регресса опухоли. Эти обнадеживающие результаты позволяют рассчитывать на развитие в перспективе специфических терапевтических методов, базирующихся на молекулярных патогенетических механизмах, способных заменить использование традиционных инвазивных хирургических вмешательств [1].

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Parren L.J., Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br. J. Dermatol.* 2011; 165(1): 30–4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10334.x.
2. Гамаюнов С.В., Шумская И.С. Базально-клеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы. *Практическая онкология.* 2012; 2: 92–106. [Gamayunov S.V., Shumskaya I.S. Basal-cell carcinoma – overview of the current state of the problem. *Prakticheskaya onkologiya.* 2012; 2: 92–106]. (in Russian)
3. Снарская Е.С., Молочков В.А. *Базалиома.* М.: Медицина; 2003: 13–26. [Snarskaya E.S., Molochkov V.A. *Basal-cell carcinoma (Bazalioma).* Moscow: Meditsina; 2003: 13–26]. (in Russian)
4. Молочков В.А. Рак кожи при генетических кожных синдромах. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2000; 3: 4–14. [Molochkov V.A. Skin cancer in cutaneous genetic syndromes. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2000; 3: 4–14]. (in Russian)
5. Заридзе Д.Г. *Канцерогенез.* М.: Медицина; 2004: 530–56. [Zaridze D.G. *Carcinogenesis (Kantserogenez).* Moscow: Meditsina, 2004]. (in Russian)
6. Бельский Г.Б. *Генетические факторы в дерматологии.* М.: Медицина; 1970: 124–8. [Belenkiy G.B. *Hereditary factors in dermatology (Geneticheskie faktory v dermatologii).* Moscow: Meditsina; 1970: 124–8]. (in Russian)
7. Xie J., Bartels C.M., Barton S.W., Gu D. Targeting hedgehog signaling in cancer: research and clinical developments. *Oncotargets Ther.* 2013; 6: 1425–35.
8. Yang Y. Wnt signaling in development and disease. *Cell Biosci.* 2012; 2(1): 14. doi: 10.1186/2045-3701-2-14.
9. Rijsewijk F., Schuermann M., Wagenaar E., Parren P., Weigel D., Nusse R. The Drosophila homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless. *Cell.* 1987; 50(4): 649–57.
10. Nusse R., van Ooyen A., Cox D., Fung Y.K., Varmus H. Mode of proviral activation of a putative mammary oncogene (int-1) on mouse chromosome 15. *Nature.* 1984; 307(5947): 131–6.
11. Куликова К.В., Кибардин А.В., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Ларин С.С. Значение сигнального пути Wnt для развития меланомы. *Современные технологии в медицине.* 2012; 3: 107–12. [Kulikova K.V., Kibardin A.V., Gnuchev N.V., Georgiev G.P., Larin S.S. Meaning of Wnt signaling pathway for the development of melanoma. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2012; 3: 107–12]. (in Russian)
12. Елкин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. *Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы.* Пермь; 2004: 546–8. [Elkin V.D., Mityukovskiy L.S., Sedova T.G. *Selected dermatology. Rare deramotoses and dermatological syndromes (Izbrannaya dermatologiya. Redkie dermatozy i dermatologicheskie sindromy).* Perm; 2004: 546–8]. (in Russian)
13. Michaelsson G., Olsson E., Westermark P. The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoepiteliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilatation with cyanosis. *Acta. Derm. Venerol.* 1981; 61(6): 497–503.

Поступила 13.02.14
Received 13.02.14